

経皮吸収型・β₁遮断剤

処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

ビソノテープ[®]4mg

ビソノテープ[®]8mg

Bisono[®]tape 4mg・8mg

(ピソプロロール・テープ剤)

貯 法：遮光、気密容器、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。)

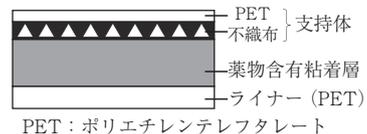
	4 mg	8 mg
承認番号	22500AMX00993	22500AMX00994
* 薬価収載	2013年8月	
* 販売開始	2013年9月	
国際誕生	2013年6月	

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 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。]
2. 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。]
3. 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。]
4. 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。]
5. 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。]
6. 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。]
7. 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。]
8. 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]
9. 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]
10. 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 4 mg	ビソノテープ 8 mg
成分・含量 (1枚中)	ピソプロロール 4 mg	ピソプロロール 8 mg
添加物	ポリイソブチレン、ミリスチン酸イソプロピル、脂環族飽和炭化水素樹脂	
剤形・性状	白色半透明～淡黄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。	
識別コード	642 (アルミ袋に表示)	641 (アルミ袋に表示)

販売名	ビソノテープ 4 mg	ビソノテープ 8 mg
外形	(支持体) (ライナー)	(支持体) (ライナー)
	 4mg	 8mg
断面図		
大きさ	42.5mm×42.5mm (面積：17.9cm ²)	60.0mm×60.0mm (面積：35.7cm ²)

【効能・効果】

本態性高血圧症 (軽症～中等症)

【用法・用量】

通常、成人にはピソプロロールとして8mg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4mgから投与を開始し、1日最大投与量は8mg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1日1回4mgより投与を開始することを考慮すること。[「薬物動態」の項参照]

【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、気管支癒れん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ため、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)異型狭心症の患者
[症状を悪化させるおそれがある。]
- (10)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。]
- (11)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)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_2 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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。

4. 副作用

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。

(1) 重大な副作用

心不全、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。

	5%以上	1～5%未満	1%未満 ^(注1)	頻度不明 ^(注2)
循環器		徐脈	房室ブロック、血圧低下、動悸	心房細動、胸痛、心胸郭比増加
精神神経系			頭痛、浮動性めまい、体位性めまい、傾眠	悪夢、頭重感、不眠
消化器			悪心	嘔吐、胃部不快感、食欲不振、下痢
肝臓		ALT(GPT)の上昇	AST(GOT)、LDH、A1-P、ビリルビンの上昇	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
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) そう痒感	(適用部位) 皮膚炎、紅斑	(適用部位) 疼痛、熱感、乾燥、湿疹、変色、びらん	
その他		血中トリグリセリド増加、CRP(C-反応性蛋白)増加、CK(CPK)の上昇、好酸球百分率増加、血中尿酸増加、血中ブドウ糖増加	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、無力症、倦怠感	浮腫、気分不快感、疲労感、四肢冷感、悪寒、しびれ感、糖尿病増悪

注1) ビソプロロールフルマル酸塩経口製剤の添付文書の副作用欄に記載があり、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、ビソプロロールフル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

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。

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】

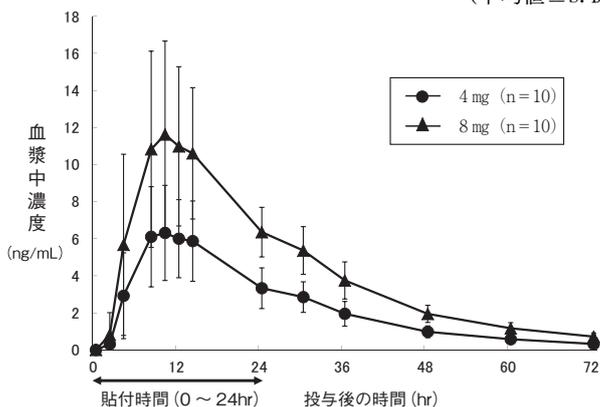
1. 血漿中濃度

(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。¹⁾

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±S. D.)



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±S. D.)

(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。²⁾

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±S. D.)

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) したときのピソプロロールのC_{max}及びAUC₂₄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。³⁾

※eGFRの算出式

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

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

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。¹⁾

【臨床成績】

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例にピソノテープ 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、ピ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。⁴⁾

		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±S. D. ##: 平均値±S. E. [] は95%信頼区間

a): カッコ内は治療期8週間後及び変化値の解析対象例数

2. 第III相検証試験 (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、ピソノテープ 8 mg、ピ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、ピソノテープ 8 mg のプラセボに対する優越性が検証され、また、ピソノテープ 8 mg のピ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。⁵⁾

		ピソノテープ 8 mg	ピソプロ 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 ±0.6 [95%信頼区間] [-13.4～-10.9]	-11.8 ±0.6 [-13.1～-10.5]	-3.7 ±0.9 [-5.5～-1.9]	
ピソノテープ 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±S. D. ##: 調整平均±S. E.

a): 治療前値で調整 b): ピソノテープーピ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

【薬効薬理】

本剤の有効成分であるピソプロロールは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

ピソプロロールのβ₁受容体に対する親和性は、β₂受容体に対し14.5倍強かった。ピソプロ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。⁶⁾

(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。⁷⁾
- 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。⁸⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

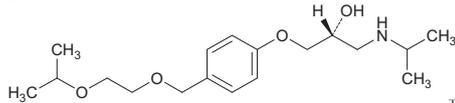
一般名：ビソプロロール (Bisoprolol)

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

分子式：C₁₈H₃₁NO₄

分子量：325.44

構造式：



及び鏡像異性体

性状：本品は白色のろう状の塊又は粉末、若しくは無色透明の粘稠性のある液である。

本品はアセトニトリル、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。本品は吸湿性である。

【包装】

ビソノテープ 4 mg：70枚（(1枚×7)×10）

ビソノテープ 8 mg：70枚（(1枚×7)×10）

【主要文献】*

- 1) トーアエイヨー社内資料：薬物動態試験成績；単回投与
- 2) トーアエイヨー社内資料：薬物動態試験成績；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成績
- 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：受容体親和性評価
- 7) トーアエイヨー社内資料：ラットにおける降圧作用評価
- 8) トーアエイヨー社内資料：イヌにおける降圧作用評価

【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2-300
**電話 0120-387-999 048-648-1070



製造販売

トエイコ株式会社

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

