

# 資料 4-3

## 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書（案） ビソプロロールフマル酸塩 慢性心不全の追加

### 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	要望された	一般名：ビソプロロールフマル酸塩
		販売名：メインテート錠 2.5、メインテート錠 5
		会社名：田辺三菱製薬株式会社
要望者名	社団法人日本循環器学会 日本心不全学会	
要望内容	効能・効果	慢性心不全
	用法・用量	忍容性を確認しながら段階的に増量する。 ・ 1.25mg 1日1回1週間。 ・ 2.5mg 1日1回さらに1週間。 ・ 3.75mg 1日1回さらに1週間。 ・ 5mg 1日1回さらに4週間。 ・ 7.5mg 1日1回さらに4週間。 ・ 維持投与として最高推奨用量は 10mg 1日1回。
	効能・効果及び 用法・用量以外 の要望内容（剤 形追加等）	
備考		

### 2. 要望内容における医療上の必要性について

- 1) 適応疾患の重篤性：ア（生命に重大な影響がある疾患）  
慢性心不全は、進行性で死に至る極めて予後不良な症候群であることから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、適応疾患の重篤性は、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。
- 2) 医療上の有用性：ウ（欧米において標準的療法に位置付けられている）  
ビソプロロールフマル酸塩（以下、「本薬」）は、慢性心不全の標準的治療薬であるアンジ

オテンシン変換酵素（以下、「ACE」）阻害薬及び利尿薬と併用することにより、突然死の抑制を始めとする生命予後改善効果や入院リスクの低減効果を示すことが海外大規模臨床試験（CIBIS、CIBIS II、CIBIS III）<sup>1-5)</sup>において確認されている。

現在、本邦で慢性心不全の効能を取得しているβ遮断薬はカルベジロール（アーチスト錠）のみであるが、欧米の診療ガイドライン<sup>6,7)</sup>では、慢性心不全治療に用いるβ遮断薬として、カルベジロール、コハク酸メトプロロールの2剤とともに本薬の使用が推奨されていることから、検討会議は、医療上の有用性は、「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」に該当すると判断した。

### 3. 欧米4カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 Zebeta 添付文書 <sup>8)</sup>	
効能・効果	高血圧症。単独あるいは他の高血圧治療薬と併用で使用する。
用法・用量	用量は患者に応じて決定する。通常、5mg 1日1回から開始する。開始用量として2.5mgが適当な場合もある。降圧作用が5mgで不十分な場合は、10mg 1日1回、必要であれば20mg 1日1回まで増量する。
承認年月（または米国における開発の有無）	慢性心不全の適応での承認及び開発はされていない（2010年6月現在）。
備考	米国開発会社が、特許満了後の心不全の効能追加に関する開発を行わないと判断したため、米国では慢性心不全の効能は未承認である。なお、American Hospital Formulary Service (AHFS) Drug Information 2010に「Congestive Heart Failure」の記載があるが、Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)に慢性心不全の適応に関する記載はない。
2) 英国 Cardicor 添付文書 <sup>9)</sup>	
効能・効果	左室収縮機能低下（心エコー図にて駆出率35%以下）を伴う、安定した中等症から重症の慢性心不全の治療に、ACE阻害薬及び利尿薬（任意で強心配糖体を追加）に追加して投与する。
用法・用量	過去6週間に急性期を伴わず、過去2週間に主な基礎治療薬を変更していない安定した慢性心不全患者で、至適用量のACE阻害薬（ACE阻害薬に忍容性がない場合には他の血管拡張薬）及び利尿薬（任意で強心配糖体を追加）を投与されていること。  以下の段階的な用量漸増期間を設けて開始すること。 ・ 1.25mgを1日1回1週間投与し、十分に忍容性が認められた場合

	<p>は次の用量に増量する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2.5mg を 1 日 1 回 1 週間投与し、十分に忍容性が認められた場合は次の用量に増量する。</li> <li>・ 3.75mg を 1 日 1 回 1 週間投与し、十分に忍容性が認められた場合は次の用量に増量する。</li> <li>・ 5mg を 1 日 1 回 4 週間投与し、十分に忍容性が認められた場合は次の用量に増量する。</li> <li>・ 7.5mg を 1 日 1 回 4 週間投与し、十分に忍容性が認められた場合は次の用量に増量する。</li> <li>・ 維持療法のため 10mg を 1 日 1 回投与する。</li> </ul>
承認年月（または英国における開発の有無）	1999 年 12 月 24 日
備考	
3) 独国 ConCOR 添付文書 <sup>10)</sup>	
効能・効果	心室収縮機能低下（心エコー図にて駆出率 35%以下）を伴う、安定した中等症から重症の慢性心不全（心筋症）の治療に、ACE 阻害薬及び利尿薬（任意で強心配糖体を追加）に追加して投与する。
用法・用量	<p>過去 6 週間に急性悪化（代償不全）を伴わず、過去 2 週間に主な基礎治療薬を変更していない安定した慢性心不全患者で、至適用量の ACE 阻害薬（ACE 阻害薬に忍容性がない場合は他の血管拡張薬）及び利尿薬（任意で強心配糖体を追加）を投与されていること。</p> <p>以下のとおり用量を漸増する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1.25mg を 1 日 1 回 1 週間投与し、十分に忍容性が認められた場合は次の用量に増量する。</li> <li>・ 2.5mg を 1 日 1 回 1 週間投与し、十分に忍容性が認められた場合は次の用量に増量する。</li> <li>・ 3.75mg を 1 日 1 回 1 週間投与し、十分に忍容性が認められた場合は次の用量に増量する。</li> <li>・ 5mg を 1 日 1 回 4 週間投与し、十分に忍容性が認められた場合は次の用量に増量する。</li> <li>・ 7.5mg を 1 日 1 回 4 週間投与し、十分に忍容性が認められた場合は次の用量に増量する。</li> <li>・ 維持療法のため 10mg を 1 日 1 回投与する。</li> </ul>

承認年月（または独 国における開発の有 無）	1999年11月30日
備考	
4) 仏国 CARDENSIEL 添付文書 <sup>11-16)</sup>	
効能・効果	左心室収縮機能低下を伴う安定した慢性心不全の治療に、ACE 阻害薬 及び利尿薬（任意で強心配糖体を追加）に追加して投与する。
用法・用量	慢性心不全の標準治療は、ACE 阻害薬（ACE 阻害薬に忍容性がない 場合はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、「ARB」））、β遮断薬、 利尿薬、及び必要に応じて強心配糖体により構成される。本薬による 治療開始時は、患者の症状は安定していなければならない。  以下とおりの用量を漸増する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1.25mg を 1 日 1 回 1 週間投与し、十分に忍容性が認められた場合 は次の用量に増量する。</li> <li>・ 2.5mg を 1 日 1 回 1 週間投与し、十分に忍容性が認められた場合 は次の用量に増量する。</li> <li>・ 3.75mg を 1 日 1 回 1 週間投与し、十分に忍容性が認められた場合 は次の用量に増量する。</li> <li>・ 5mg を 1 日 1 回 4 週間投与し、十分に忍容性が認められた場合は 次の用量に増量する。</li> <li>・ 7.5mg を 1 日 1 回 4 週間投与し、十分に忍容性が認められた場合 は次の用量に増量する。</li> <li>・ 維持療法のため 10mg を 1 日 1 回投与する。</li> </ul>
承認年月（または仏 国における開発の有 無）	2000年1月4日
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

《CIBIS II 試験》(5. (1) 2.に記載した引用文献<sup>2-4)</sup>と同じ試験)

**【試験目的】**

(主要) NYHA III又はIV、左室駆出率（以下、「LVEF」）35%以下の慢性心不全患者の総死

亡について、長期間（最低 2.5 年）、標準療法下で、1.25～10mg/日投与時の本薬の効果をプラセボと比較して評価する。

(副次的) 以下の評価項目における本薬の効果をプラセボと比較して評価する。

心血管系死亡、入院、複合エンドポイント、治験の永続的中止 (permanent treatment withdrawal)

#### 【試験対象】

(主な選択基準)

- ・試験開始 3 ヶ月以上前に診断された NYHA III 又は IV の慢性心不全患者
- ・年齢 18 歳から 80 歳
- ・LVEF 35% 以下
- ・最低 2 ヶ月間 ACE 阻害薬及び利尿薬による標準療法を受けた患者
- ・最低 6 ヶ月間状態安定

(主な除外基準)

- ・コントロール困難な高血圧症を有する患者
- ・進行性の心筋炎を有する患者
- ・投与開始前 3 ヶ月以内に心筋梗塞を発症した患者
- ・安静時の収縮期血圧 100mmHg 未満の患者
- ・重篤な不整脈、又は徐脈 (60 拍/分未満が継続する) あるいは II 度以上の房室ブロックを有する患者

【試験実施国】 欧州 18 カ国

【試験デザイン】 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多国間第 III 相試験

#### 【用法・用量】

1.25mg 1 日 1 回経口投与で開始し、忍容性に応じて、2.5 及び 3.75mg/日を各 1 週間、5、7.5 及び 10mg/日を各 4 週間、段階的に増量して投与する。漸増期間中 (6 ヶ月以内) に忍容性の確認された最大用量で維持する。

#### 【試験結果】

Intention-to-treat (ITT) 集団とされた 2,647 例 (本薬群 1,327 例、プラセボ群 1,320 例) において、本薬群の最高維持用量 10mg/日まで到達した症例の割合は 46.0% (611/1,327 例) であり、試験終了時の投与量が 5～10mg/日であった症例の割合は 67.2% (892/1,327 例) であった。

(有効性)

主要有効性評価項目である「総死亡」について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比（95%信頼区間）は0.66（0.54-0.81）[本薬群 11.8%（156/1,327 例）、プラセボ群 17.3%（228/1,320 例）、 $p < 0.0001$  : Log-rank 検定] であり、死亡リスクの減少が認められた。

(安全性)

1) 有害事象

本薬群で発現率の高かった有害事象は、心不全悪化 [本薬群 18.4%（244/1,328 例）、プラセボ群 22.8%（301/1,321 例）、以下同順]、徐脈 [15.2%（202/1,328 例）、4.5%（60/1,321 例）]、呼吸困難 [13.8%（183/1,328 例）、17.0%（224/1,321 例）]、浮動性めまい [13.3%（177/1,328 例）、9.5%（126/1,321 例）] であった。

2) 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できない有害事象のうち、本薬群で発現率の高かった事象は、心不全悪化 [本薬群 15.6%（207/1,328 例）、プラセボ群 18.0%（238/1,321 例）、以下同順]、徐脈 [15.1%（200/1,328 例）、4.0%（53/1,321 例）]、浮動性めまい [12.9%（171/1,328 例）、8.9%（118/1,321 例）]、呼吸困難 [12.2%（162/1,328 例）、14.5%（191/1,321 例）] であった。 $\beta$  遮断作用に関連した副作用である浮動性めまい、徐脈、低血圧 [11.0%（146/1,328 例）、7.0%（92/1,321 例）] 及び疲労 [8.7%（116/1,328 例）、6.7%（88/1,321 例）] は本薬群でプラセボ群よりも発現率が高かった。

3) 中止

治験の永続的中止の発現率は、本薬群 14.6%（194/1,327 例）、プラセボ群 14.5%（192/1,320 例）であり、同程度であった。3 分類した中止理由における各発現率は、患者又は治験医師による決定によるもの [本薬群 11.4%（151/1,327 例）、プラセボ群 12.3%（163/1,320 例）、以下同順]、 $\beta$  遮断薬に対して禁忌となる事項が発現したことによるもの [2.5%（33/1,327 例）、0.6%（8/1,320 例）]、試験中に  $\beta$  遮断薬の投与が必要となったことによるもの [0.8%（10/1,327 例）、1.6%（21/1,320 例）] であった。

## 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

PubMed のデータベースで「bisoprolol」 and 「heart failure」 or 「cardiac insufficiency」のキーワードで検索し、大規模無作為化比較試験を抽出した。

#### 1. CIBIS（プラセボ対照二重盲検比較試験）

- A randomised trial beta-blockade in heart failure, the cardiac insufficiency bisoprolol. CIBIS Investigators. Circulation. 1994; 90: 1765-73. <sup>1)</sup>
- Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: A meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies—CIBIS and CIBIS II, Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M,

Bugnard F. Am Heart J. 2002; 143(2): 301-7. <sup>2)</sup>

左室収縮機能障害を有している NYHA III～IVの慢性心不全患者 641 例における本薬の効果が評価された。その結果、本薬群では心不全悪化による入院リスクがプラセボ群に対して 31%低下し、群間に有意差が認められた。

## 2. CIBIS II

- The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS- II): A randomised trial. CIBIS II investigators and Committees. Lancet. 1999; 353: 9-13. <sup>3)</sup>
- Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Eur J Heart Fail. 2001; 3(4): 469-79. <sup>4)</sup>
- Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure:A meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies—CIBIS and CIBIS II, Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard F. Am Heart J. 2002; 143(2): 301-7. <sup>2)</sup>

左室収縮機能障害を有している NYHA III～IVの慢性心不全患者 2,647 例における本薬の効果が評価された。その結果、本薬群では総死亡及び心不全悪化による入院がプラセボ群に対してそれぞれ 34%及び 36%低下し、群間に有意差が認められた。また、安全性については、 $\beta$ 遮断作用に関連した副作用（浮動性めまい、徐脈、低血圧及び疲労感）を除き、有害事象のパターンは両群で同様であり、特別な懸念は認められなかった。

## 3. CIBIS III（無作為化非盲検群間比較試験）

- Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. CIBIS III Investigators. Circulation. 2005; 112(16): 2426-35. <sup>5)</sup>

左室収縮機能障害を有している NYHA II～IIIの慢性心不全患者 1,010 例において、本薬に先立ち ACE 阻害薬を投与した場合と、ACE 阻害薬に先立ち本薬を投与した場合とで、同様の予後改善効果が得られることが示された。また、心不全患者に、ACE 阻害薬と同様に本薬を安全に導入できることが示唆された。

## 4. CIBIS ELD（実薬対照二重盲検比較試験）

- Bisoprolol and Carvedilol Equally Well Matched as Treatment for Elderly Patients With Chronic Heart Failure: Presented at HF2009. <sup>17)</sup>

65歳以上の心不全患者 883 例において、本薬又はカルベジロールを投与した際の忍容性が比較検討された。その結果、忍容性ありと判断された症例の割合、NYHA クラス、LVEF、運動耐容能、QOL について、両群間に差は認められなかった。心拍数は本薬群、カルベジロール群でそれぞれ 8.0、5.6bpm 低下し、本薬群の低下はカルベジロール群に比べて有意に大きかった (p=0.017)。有害事象の発現状況は、本薬群とカルベジロール群でほぼ同様であったが、徐脈 [本薬群 16% (70/431 例)、カルベジロール群 11% (47/445 例)、以下同順]、呼吸器系副作用 [3% (14/431 例)、7% (31/445 例)]、貧血 [7% (29/431 例)、12% (52/445 例)] については群間に有意差が認められた。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

PubMed のデータベースで「β-blocker」and「heart failure」and「meta analysis」又は「bisoprolol」and「heart failure」and「review」のキーワードで検索し、CIBIS II を含む代表的な海外論文を抽出した。また、PubMed、医学中央雑誌刊行会、JAPICDOC のデータベースで「ビソプロロール or メインテート」and「心不全 or 心筋症」のキーワードで検索し、国内での本薬の使用方法が記載されている文献を抽出した。

1. β-Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. Bristow MR. Circulation. 2000; 101: 558-69.<sup>18)</sup>

CIBIS 及び CIBIS II の試験結果を引用し、本薬の慢性心不全患者における有用性をカルベジロールやメトプロロールと共に紹介している。

2. β-Blockers in Congestive Heart Failure A Bayesian Meta-Analysis Brophy JM. et. al. Ann Intern Med. 2001; 134: 550-60.<sup>19)</sup>

1996 年から 2000 年に公表された 22 のプラセボ対照無作為化試験データ (10,135 例) のメタアナリシス。β 遮断薬は死亡リスクと心不全悪化による入院リスクをそれぞれ 35%、36% 低下させ、その効果は β1 選択性、非選択性いずれの β 遮断薬でも認められた。

3. Beta blocker therapy in heart failure. Foody JM. et al. JAMA. 2002; 287(7): 883-9.<sup>20)</sup>

CIBIS 及び CIBIS II を含む 10,000 症例以上についてのメタアナリシス。β 遮断薬は NYHA II から IV の慢性心不全患者において死亡率を低下させることが示されている。

4. Pharmacologic Therapy for Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Systolic Function: Review of Trials and Practical Considerations. Klein L. et al. Am J Cardiol. 2003; 91(9A):18F-40F.<sup>21)</sup>

心不全治療では ACE 阻害薬、ARB 及び β 遮断薬 (本薬、カルベジロール及びメトプロ



ロール) が中心的な役割を担っている。

5. Beta-blocker benefit according to severity of heart failure. Bouzamondo A. et al. The Eur. J. Heart Failure. 2003; 5(3): 281-9. <sup>22)</sup>

β 遮断薬はプラセボに対し死亡リスク及び心不全悪化による入院リスクをそれぞれ 22%及び 24%軽減させ、本薬、カルベジロール及びコハク酸メトプロロールの有効性は病態の重症度によらず同様である。

6. Bisoprolol for congestive heart failure. Jens Rosenberg & Finn Gustafsson. Expert Opin. Pharmacother. 2008; 9(2): 293-300. <sup>23)</sup>

本薬の薬理的・薬物動態学的特性、並びに CIBIS、CIBIS II 及び CIBIS III の成績に基づき、本薬は左室収縮不全に伴う慢性心不全に対して有効であり、忍容性に優れている。

7. 心不全の β 遮断薬療法. 絹川弘一郎. Mebio. 2008; 25(7): 70-7. <sup>24)</sup>

大規模臨床試験成績から、β 遮断薬は心不全、特に収縮不全の予後を劇的に改善することが示されている。また、本薬の導入では 0.25~0.5mg を 1 日 1 回投与し、増量は段階的に目標 5mg/日まで行うこと、及び β 遮断薬使用時の注意事項について記載されている。

8. 頻用される循環器薬の使い方 β 遮断薬 : 心不全. 野堀潔他. Medicina. 2009; 46(1): 54-7. <sup>25)</sup>

β 遮断薬は多くの大規模臨床試験により、心不全治療において重要な位置を占めるようになったが、日本で使用できる β 遮断薬で、慢性心不全のガイドラインで推奨されているものは、カルベジロールと本薬のみである。本薬の使用方法は、0.625~1.25mg/日から開始し 5mg/日を目標にする。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1. Braunwald:Heart Disease<sup>26)</sup>

本薬、カルベジロール及びメトプロロールを中心とした薬剤の大規模臨床試験の成績から、β 遮断薬は標準治療を受けている虚血性もしくは非虚血性の拡張型心筋症に基づく軽症から中等症の慢性心不全患者に使用すべき薬剤である。

2. Hurst's The Heart<sup>27)</sup>

本薬、カルベジロール及びコハク酸メトプロロールを中心とした薬剤の大規模臨床試験の成績から、β 遮断薬は左室収縮機能が低下した軽症から中等症の慢性心不全患者に使用すべき薬剤である。

3. Kelly's Textbook of Internal Medicine<sup>28)</sup>

β遮断薬は心不全治療薬として重要な薬剤であるとし、本薬、カルベジロール及びコハク酸メトプロロールの投与量や投与方法について解説している。

#### 4. Cecil: Textbook of Medicine<sup>29)</sup>

本薬、カルベジロール及びコハク酸メトプロロールを中心とした薬剤の大規模臨床試験の成績から、β遮断薬は標準的治療を受けている慢性心不全患者に使用すべき薬剤である。また、ACE阻害薬は慢性心不全患者において死亡や入院リスクを20～30%減少させ、β遮断薬を追加することにより更にリスクを30～40%減少させる。

#### 5. Noble: Textbook of Primary Care Medicine<sup>30)</sup>

本薬、カルベジロール及びメトプロロールを中心とした薬剤の大規模臨床試験の成績から、β遮断薬はACE阻害薬や利尿薬等の標準的治療を受けている慢性心不全患者に使用すべき薬剤である。

#### 6. Harrison's Principles of Internal Medicine<sup>31)</sup>

大規模臨床試験のメタアナリシスの結果から、β遮断薬治療は、主に駆出率が低下した患者に有効であり、ACE阻害薬と併用することにより、症状の改善、入院の防止、生存期間の延長等が認められる。また、β遮断薬の導入／増量における注意事項を記載した上で、85%以上の多くの患者において忍容性は良好であるとしている。

#### 7. 重症心不全の予防と治療<sup>32)</sup>

β遮断薬は慢性心不全患者に対して有効であることが確立されており、かつては安定期に使用が限られていたが、最近では心不全急性増悪からの回復期に開始することが通常となってきたとし、本薬、カルベジロール及びコハク酸メトプロロールの開始のタイミングと使用法・使用量（本薬の初期用量：0.625～1.25mg/日、目標用量：5mg/日）について解説している。

#### 8. β遮断薬のすべて<sup>33)</sup>

心不全治療薬としてのβ遮断薬の位置付けを記載し、大規模臨床試験により本薬、カルベジロール、コハク酸メトプロロールの効果が認められているとしている。また、治療開始時、心不全増悪時、重症心不全の症例における使用時の注意等を記載している。

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

#### A. ACC/AHA ; 米国

2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology

Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines<sup>6)</sup>

内容	推奨分類 <sup>注1</sup>
	実証レベル <sup>注2</sup>
心不全症状は認められないが、心臓の構造的異常もしくはリモデリングが認められる患者（Stage B）では「β遮断薬と ACE 阻害薬は左室駆出率や心不全の有無に関わらず、心筋梗塞の既往歴がある患者に対して投与すべきである。」	I
	A
心不全症状は認められないが、心臓の構造的異常もしくはリモデリングが認められる患者（Stage B）では「β遮断薬は心不全症状が認められなくても、左室駆出率が低下した心筋梗塞に既往歴のない患者に対して投与する。」	I
	C
過去もしくは現在において心不全症状が認められる患者（Stage C）では「禁忌でない限り、左室駆出率が低下した全ての安定した患者へ、死亡率を低下させることが証明された β 遮断薬 3 剤（本薬、カルベジロール及び徐放性コハク酸メトプロロール）のうち 1 剤の使用が推奨される。」	I
	A

注1：推奨の程度を5段階（I-V）で評価したものであり、推奨分類Iは最高評価とされ、「治療の有用性または有益性について、証明されているか、もしくは一般的に認められている」と定義されている。

注2：実証の水準を3段階（A-C）で評価したものであり、実証レベルAは最高評価とされ、「多数の無作為化臨床試験またはメタアナリシスからデータが示されている」と定義されている。また、実証レベルCは「専門家の意見、症例研究もしくは標準治療における共通認識」と定義されている。

B. ESC ; 欧州

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)<sup>7)</sup>

内容	推奨分類 <sup>注1</sup>
	実証レベル <sup>注2</sup>

<p>禁忌及び忍容性がない場合を除いて、β遮断薬は、症候性で LVEF≤40%の全ての心不全患者に使用されるべきである。β遮断薬は左室機能及び患者の状態を改善し、心不全悪化による入院を減少させ、生存率の上昇が認められる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>心不全患者において、β遮断薬の無作為臨床試験は ACE 阻害薬よりも多く実施された。</li> <li>3つの主要な試験（CIBIS II、COPERNICUS、MERIT-HF）では約9,000例の軽症から重症の症候性の心不全患者が、プラセボ又はβ遮断薬（本薬、カルベジロール又はコハク酸メトプロロール）に無作為に割り付けられた。90%以上の患者が ACE 阻害薬又は ARB を投与されていた。多くの症例は利尿薬も投与されており、半数の症例がジゴキシンを投与されていた。</li> <li>これらの3試験はそれぞれ、β遮断薬治療により死亡率 [RRR (relative risk reduction) ~34%]、及び心不全悪化による入院 (RRR 28~36%) が、治療開始後1年以内に減少した。COPERNICUS 及び MERIT-HF では、患者の自覚症状の改善が認められた。これらの効果は、ACE 阻害薬を含む標準的治療に追加することによって認められた。</li> <li>CIBIS II と MERIT-HF の統合解析において、軽症から中等症の心不全患者における治療開始1年後の死亡率の ARR (absolute risk reduction) は4.3%であり、NNT (number needed to treat) は23であった。COPERNICUS において、重症心不全患者における ARR は7.1%、NNT は14であった。</li> <li>心不全の悪化により入院した患者では、β遮断薬の減量が必要であり、重症の場合は一時的に中止されることが考えられる。患者の臨床症状が改善すればすぐに、望ましくは退院前に、低用量の治療を再開し、増量すべきである。</li> </ul>	I
	A
<p>心房細動発現時には、β遮断薬又はジゴキシンにより、左室機能障害を伴う心不全患者の安静時の心拍数を調節することが推奨されている。</p>	I
<p>心房細動発現時には、安静時及び労作時の心拍数の調整にジゴキシンとβ遮断薬の併用が考えられる。</p>	B
<p>心室性不整脈において、全ての心室性不整脈の増悪因子を確認して可能であれば正常化することが重要である。適量のβ遮断薬、ACE 阻害薬、ARB、アルドステロン拮抗薬といった神経遮断薬が推奨される。</p>	I
	A

ACE 阻害薬、β 遮断薬、ARB 及び利尿薬のようにこれまでに述べられた症状改善率や死亡率に対する効果を有する薬剤は、糖尿病を合併する心不全患者に対して、少なくとも糖尿病でない心不全患者で証明されたのと同程度の効果を与える。	I
	A

注1：推奨の程度を5段階（I-V）で評価したものであり、推奨分類Iは最高評価とされ、「治療の有用性または有益性について、証明されているか、もしくは一般的に認められている」と定義されている。

注2：実証の水準を3段階（A-C）で評価したものであり、実証レベルAは最高評価とされ、「多数の無作為化臨床試験またはメタアナリシスからデータが示されている」と定義されている。また、実証レベルBは「1つの無作為化臨床試験または大規模非ランダム化臨床試験からデータが示されている」と定義されている。

C. 日本循環器学会；国内

循環器病の診断と治療に関するガイドライン（慢性心不全治療ガイドライン（2005年改訂版））<sup>34)</sup>

内容	推奨分類 <sup>注1</sup>
有症状の患者に対し予後の改善を目的としたβ遮断薬の導入	I
無症状の左室収縮機能不全患者におけるβ遮断薬の導入	II
拡張不全治療指針案 NYHA I－II度の治療	I
拡張不全治療指針案 NYHA III－IV度の治療	II
高血圧を伴う心不全の治療	I
狭心症を伴う心不全（冠攣縮のない場合）の治療	I
腎不全を伴う心不全の治療	I
糖尿病を伴う心不全の治療	II
NYHA I－IV度収縮不全の高齢者慢性心不全患者に対するβ遮断薬	I
上室性頻拍による心不全患者に対するβ遮断薬	II
小児心不全の心筋収縮能低下群のDCM（dilated cardiomyopathy）、CHD（congenital heart disease）術後の治療	II
胎児心不全の持続性頻拍症の治療	II

注1：治験薬の適応基準を下記3段階（I-III）で評価したものであり、推奨分類Iは最高評価とされ、「通常適応され、常に容認される」、推奨分類IIは「容認されるが有用性はまだ不確実で異論もありえる」とそれぞれ定義されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内第Ⅲ相試験（6. (2) 1）に詳述）として、日本人慢性心不全患者 200 例を対象に、プラセボ対照二重盲検比較試験が 2002～2005 年に実施されたが、有効性の主要評価項目である「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」において、プラセボに比し有意な

リスク減少はみられなかった。一方で、事後的な追加解析によると、「突然死」においては有意なリスク減少がみられ、また、維持用量 5mg/日到達症例において「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」で有意なリスク減少がみられたこと、副次的評価項目であるが、LVEF を指標とする心機能について有意な改善効果が認められたこと等から、本薬を慎重に用量調節すれば、長期的な有用性は期待できるという推定に基づき、田辺製薬株式会社（現：田辺三菱製薬株式会社）により、2006 年に本邦にて慢性心不全の効能を追加する承認申請がなされた。しかしながら、検証試験において事前に定めた仮説が検証できなかったこと等の理由で、承認申請が取り下げられた。

現在、開始用量からの増量の段階を増やし、増量幅をより小さくした用量調節法を用いた新たな実薬対照二重盲検比較試験が実施中であり、2010 年 2 月から患者登録が開始されているが、治験依頼者である田辺三菱製薬株式会社は、対照薬であるカルベジロールや本薬による  $\beta$  遮断薬による慢性心不全の治療が既に臨床現場に浸透していること等の理由で、患者登録が長期化することを懸念していると説明している。

<現在実施中の実薬対照二重盲検比較試験の概略>

【試験目的】慢性心不全患者を対象に、本薬又はカルベジロールを 32 週間投与した際の「LVEF の変化量」及び「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」をそれぞれ主要評価項目とし、本薬のカルベジロールに対する非劣性を検証する。また、本薬の安全性について検討する。

【目標症例数】 300 例（1 群 150 例）

【用法・用量】本薬 0.625mg 1 日 1 回経口投与から開始し、0.625、1.25、2.5、3.75 及び 5mg/日をそれぞれ 2 週間以上の間隔で段階的に増量し、忍容性の認められた用量を維持投与する。

【投与期間】治療期間：32 週（うち用量調節期間：最大 16 週）

## （2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

### 1) 本邦での臨床試験成績

本邦での臨床試験として、日本人慢性心不全患者を対象とした本薬のプラセボに対する優越性を検証する国内第Ⅲ相試験が実施された。

国内第Ⅲ相試験成績の概要を以下に示す。

《国内第Ⅲ相試験》

【試験目的】慢性心不全に対する本薬のプラセボに対する優越性について、有効性の主要評価項目を「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」とし、二重盲検比較法を用いて検証する。

【試験対象】

（主な選択基準）

- ・対象疾患：左室機能不全に基づく症状が安定した慢性心不全で外来評価が可能な患者。
- ・NYHA 心機能分類：Ⅱ<sub>M</sub> 又はⅢ
- ・左室駆出率（LVEF）：40%以下
- ・文書同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満
- ・心不全に対する基礎治療：投与開始 2 ヶ月以上前より、ACE 阻害薬及び利尿薬による心不全に対する治療が行われており、投与開始前 2 週間は薬剤の用法・用量の変更がないこととする。

(主な除外基準)

- ・コントロール困難な高血圧症を有する患者
- ・進行性の心筋炎を有する患者
- ・投与開始前 3 ヶ月以内に心筋梗塞を発症した患者
- ・安静時の収縮期血圧 100mmHg 未満が継続している患者
- ・重篤な不整脈、又は徐脈（60 拍／分未満が継続する）あるいはⅡ度以上の房室ブロックを有する患者

【試験デザイン】 多施設共同、無作為化二重盲検群間比較試験（中央登録方式）

【用法・用量】 0.625mg 1 日 1 回経口投与から開始し、2 週間後に 1.25mg/日に増量し、2 週間投与する（スクリーニング期間）。忍容性がみられた患者に対し、本薬又はプラセボを無作為割付けし、用量調節期間（22 週間）において、1.25、2.5 及び 5mg/日の各用量を少なくとも 4 週間投与し、患者の忍容性が認められる限り増量して、維持用量の探索を行った後、固定用量を 32 週以上（最終症例が用量調節期間開始後 1 年経過するまで）維持する（ブラインド期間）。

【試験結果】

(有効性)

スクリーニング期間に登録された慢性心不全患者 216 例のうち、200 例（本薬群、プラセボ群、各 100 例）がブラインド期間に割付けられた。

有効性の主要評価項目である「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」のイベント発現例数は、本薬群 13 例、プラセボ群 14 例であり、プラセボ群に対する本薬群のハザード比（95%信頼区間）は 0.93（0.44-1.97）であり、群間に有意差は認められなかった（ $p=0.841$ ：Log-rank 検定）。このうち「心不全悪化による入院」は本薬群 12 例、プラセボ群 9 例、「心血管系の原因による死亡」は本薬群 1 例、プラセボ群 5 例であった。

副次評価項目である最終測定時点の LVEF の変化量は、プラセボ群では 5.71%増加したのに対して本薬群では 9.96%と有意に増加した（ $p=0.007$ ：分散分析）。

## (安全性)

ブラインド期間に割り付けられた 200 例のうち、維持用量に到達した症例（用量調節期間 22 週終了時の症例）の割合は、本薬群、プラセボ群ともに 90.0% (90/100 例) であり、最高用量 (5mg/日) 到達率はそれぞれ 71.0% (71/100 例)、81.0% (81/100 例) であった。

有害事象発現率は本薬群、プラセボ群ともに 100.0% (100/100 例) であった。

治験薬との関連性が否定できない有害事象発現率は本薬群 57.0% (57/100 例)、プラセボ群 45.0% (45/100 例) であり、群間に有意差はなかった。本薬群で発現率が高かった事象は、倦怠感 [本薬群 10.0% (10/100 例)、プラセボ群 1.0% (1/100 例)、以下同順]、浮動性めまい [9.0% (9/100 例)、6.0% (6/100 例)]、心不全増悪 [7.0% (7/100 例)、4.0% (4/100 例)]、体位性めまい [7.0% (7/100 例)、3.0% (3/100 例)] であった。

重篤な有害事象発現率は本薬群 28.0% (28/100 例)、プラセボ群 31.0% (31/100 例) であり、群間に有意差はなかった。

治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象発現率は、本薬群 10.0% (10/100 例)、プラセボ群 8.0% (8/100 例) であり、群間に有意差はなかった。本薬群で最も発現率が高かった事象は、心不全増悪 [7.0% (7/100 例)、4.0% (4/100 例)] であった。

投与期間中の死亡は本薬群 1 例 (脳内出血)、プラセボ群 5 例 (全て突然死、うち 1 例は一旦心肺停止し、蘇生) であった。治験薬投与終了後の死亡は、本薬群 5 例 (ポンプ不全 2 例、突然死 1 例、その他の心血管系 1 例及び原因不明 1 例)、プラセボ群 4 例 (ポンプ不全 1 例、突然死 2 例及びその他の心血管系 1 例) であった。

中止率は本薬群 15.0% (15/100 例)、プラセボ群 16.0% (16/100 例) であった。有害事象による中止率は両薬剤群ともに 11.0% (11/100 例) であった。

用量調節期間中の「心不全悪化による入院」は、本薬群 (9 例) でプラセボ群 (2 例) より多くみられた。本薬群の「心不全悪化による入院」は、増量幅が最も大きい 2.5mg/日から 5mg/日への増量後 (6 例) や増量 4 週後の診察までの間 (6 例) に多くみられた。利尿薬を中心とする処置で速やかに回復した。

## 2) 本邦での臨床使用実態

PubMed、医学中央雑誌刊行会、JAPICDOC のデータベースで「ピソプロロール or メインテート」and「心不全 or 心筋症」のキーワードで検索し、本薬の国内での使用経験が記載されている文献を抽出した。また、国内主要学会の抄録より本薬の使用経験が記載されている文献を抽出した。

本薬の心不全患者での使用は、添付文書の中で禁忌とされているにもかかわらず、慢性心不全患者に対する本薬の使用経験が多数報告されている<sup>35-56)</sup>。これらの報告によると、拡張型心筋症、虚血性心疾患、肥大型心筋症等を基礎疾患とする慢性心不全を対象とし、ごく少量から投与開始し、徐々に増量しながら概ね 5mg/日を上限として維持投与した結果、LVEF



や運動耐容能等の改善、あるいはカルベジロールと同様の生存率及び心血管系イベント非発現率がみられる等、日本人慢性心不全患者においても本薬の有用性が示されている。

また、成書や総説では、本薬の日本人患者に対する開始用量 0.625mg/日と維持用量 5mg/日についての記載や  $\beta$  遮断薬使用時の諸注意として、入院又は頻回の外来での導入の推奨及び心不全増悪をきたさないための細心の注意の必要性に関する記述がされている<sup>24,25,32)</sup>。

上記のうち重要と考えられる論文について以下に概略を記載した。

- Comparative Effects of Carvedilol vs Bisoprolol for Severe Congestive Heart Failure. Konishi M. et al. Circ J. 2010 May 25; 74(6):1127-34.<sup>35)</sup>

対象：NYHA III又はIVの慢性心不全患者（本薬群 107 例、カルベジロール群 110 例）

年齢：カルベジロール群 68±12 歳（平均値±標準偏差、以下同様）

本薬群 66±12 歳

用法・用量：

カルベジロール群 初期用量 3.31±1.66mg/日、最終用量 7.38±4.11mg/日

本薬群 初期用量 2.22±0.67mg/日、最終用量 3.37±1.41mg/日

結果：投与前と比較して、カルベジロール群及び本薬群共に投与 18 ヶ月後の収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、脳性ナトリウム利尿ペプチド（以下、「BNP」）値は有意に低下し、LVEF は有意に増加し、心房細動合併例についても同様であった。また、収縮期血圧、拡張期血圧、LVEF、BNP 値及び推定糸球体濾過量（eGFR）の変化率は両群で差はなかったが、心拍数の低下率はカルベジロール群に比べて本薬群で有意に高かった。心房細動合併例では、心拍数及び BNP 値の低下率が、カルベジロール群に比べて本薬群で有意に高かった。生存率及び心血管系イベント非発現率には群間差は認められず、心房細動合併例についても群間差は認められなかった。除細動率はカルベジロール群に比べて本薬群で有意に高かった。

## 7. 公知申請の妥当性について

### （1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外の大規模無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験 CIBIS IIにおいて、本薬の生命予後改善効果、入院率の低減効果等が示されており、その他 CIBIS シリーズの大規模臨床試験のエビデンスを基に欧米の診療ガイドライン、国際的教科書等に本薬の有効性が記載され、海外では慢性心不全の治療に使用されている。

一方、国内で実施された、慢性心不全患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験（国内第Ⅲ相試験）において、有効性の主要評価項目である「心血管系の原因による

死亡又は心不全悪化による入院」のイベント発現例数は、本薬群で 13/100 例であり、プラセボ群の 14/100 例に比し有意な減少は認められなかった。CIBIS II では「総死亡」が主要評価項目とされたのに対し、本試験では心不全悪化による入院も加えた複合エンドポイントが主要評価項目とされており、本薬群では 1.25、2.5、5mg/日と段階的に増量する用量調節期に心不全の悪化により入院した症例が本薬群が多かった（本薬群 9 例、プラセボ群 2 例）ことから、用量調節が性急であったことが主要評価項目で有効性が検証されなかった理由の一つである可能性が考えられる。本薬群でみられた心不全悪化は一過性であったものの、増量幅が最も大きい 2.5 から 5mg/日への増量後や増量 4 週後の診察までの間に多くみられたことから、3.75mg の中間用量や用量調節期の頻回の外来の必要性が示唆された。

なお、維持用量到達症例（維持用量で 8 週間以上投与できた症例：本薬群 91 例、プラセボ群 92 例）を対象とした事後的な追加解析では、「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比は 0.46（95%信頼区間：0.16-1.31、以下同様）であり（本薬群 5 例、プラセボ群 11 例、 $p=0.134$ ：Log-rank 検定、以下同様）、目標最高維持用量 5mg/日到達症例（本薬群 72 例、プラセボ群 83 例）を対象とした事後的な追加解析では、「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比は 0.22（0.05-1.02）であった（本薬群 2 例、プラセボ群 10 例、 $p=0.033$ ）。また、副次評価項目とされた LVEF については有意な改善効果が認められていた。以上の主要な解析以外の結果は、日本人患者における本薬の有効性を示唆しているものとする。

さらに、CIBIS II では目標最高維持用量 10mg/日投与時の心拍数低下が 13.5 拍/分であったのに対し、国内第Ⅲ相試験では、目標最高維持用量 5mg/日投与時の心拍数低下が 15.0 拍/分であったことから、日本人患者では、目標最高維持用量を海外の半量となる 5mg/日としても海外と同等の心拍数減少効果が得られるものと考えられる。

また、日本人慢性心不全患者（本薬群 107 例、カルベジロール群 110 例）を対象に実施された臨床研究では、本薬は、生存率、心血管系イベント非発現率、LVEF 改善効果、BNP 濃度低下効果等でカルベジロールと同程度の効果を示し、心拍数低下効果はカルベジロール群に比べ本薬群で有意に大きいことが報告されている<sup>35)</sup>。

国内第Ⅲ相試験でみられた本薬漸増時の心不全悪化は、本邦で慢性心不全の効能を取得しているカルベジロールにおいても認められており、本邦の臨床現場においても、慎重な増量を行うことで対処されている<sup>32)</sup>。

以上より、検討会議は、本薬の慎重な増量により、日本人慢性心不全患者においても投与を継続できるのであれば、目標最高維持用量を 5mg/日とすることで、外国人におけるエビデンスと同様の有効性が期待できると判断した。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外大規模臨床試験（CIBIS II）<sup>3)</sup>は、本薬 1.25mg/日を開始用量、10mg/日を目標最高維持用量として実施され、重篤な有害事象、中止等において、プラセボと比較して安全性に特段の問題はみられなかった<sup>23)</sup>。

国内第Ⅲ相試験及び薬物動態試験は、本薬 0.625mg/日を開始用量、5mg/日を目標最高維持用量として実施され、重篤な有害事象、中止等において、プラセボと比較して安全性に特段の問題はみられなかった。また、最高維持用量 5mg/日への到達率は 71%であった。

国内第Ⅲ相試験の用量調節時にみられた一過性の心不全悪化は、呼吸症状や浮腫等のうっ血症状が主な症状で、増量幅が最も大きい 2.5 から 5mg/日への増量後や増量 4 週後の診察までの間に多くみられた。なお、心不全悪化に対する処置には主に利尿薬が使用され、全ての患者で速やかに回復した。

慢性心不全の診療ガイドラインや国際的教科書、添付文書（本薬：海外、カルベジロール：国内外）等では β 遮断薬の主な副作用として心不全悪化、うっ血症状、低血圧、徐脈が注意喚起されており、特に導入・増量時に注意すること、それら副作用に対しては ACE 阻害薬の減量や利尿薬の増量等、基礎治療薬による処置と、必要時に β 遮断薬の減量・中止を行い、副作用の回復をみて β 遮断薬の再導入・増量を試みること等が示されており、β 遮断薬治療の継続が推奨されている。

国内第Ⅲ相試験でみられた心不全悪化は、症状・転帰や処置の内容等から慢性心不全の β 遮断薬による治療で注意されるべき副作用であり、近年、これらの副作用についての注意事項や対処法が論文や成書等に記載される等、国内の医療現場において周知されてきている。それら論文等には、入院又は頻回の外来により β 遮断薬導入率が高くなること、国内での本薬の用量等の実態<sup>24,25,32)</sup>、日本人慢性心不全患者において、一時的な病態悪化に対し、本薬の再導入・再増量や、カルベジロールで治療中の患者に本薬を追加することにより病態の改善がみられたこと<sup>39)</sup>が報告されている。また、国内外で、本薬とカルベジロールを比較し、忍容性、生存率、心血管系イベント非発現率等に差はみられなかったことが報告されている<sup>17,35)</sup>。

なお、国内臨床試験では、上述の心不全悪化の他、倦怠感、めまい等がみられたが、CIBIS II<sup>2-4)</sup>でも同様の事象がみられており、日本人慢性心不全患者に特異的な重篤な副作用は認められなかった。

以上より、検討会議は、使用上の注意として、①慢性心不全治療の経験豊富な医師が使用すること、②患者の忍容性を慎重に観察しながら入院又は頻回の外来で本薬を用量調節すること、③年齢、症状により開始用量を更に低用量にするあるいは増量幅をより小さくすること等、細心の注意を払うことにより、海外<sup>6,7,57)</sup>に劣らない安全性の下、日本人慢性心不全患者に本薬を使用できる可能性があると考えます。

### （3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、海外での大規模プラセボ対照二重盲検比較試験（CIBIS II）<sup>3)</sup>により生命予後改善

効果を主とする有用性が示されている。また、総説、メタアナリシスにおいてもその有用性が示され、国際的標準教科書及び日米欧の慢性心不全治療ガイドラインにおいて慢性心不全における標準的治療薬として推奨されている。英国、独国、仏国等の欧州主要国を含む海外約 90 ヶ国では、本薬は長期に亘り慢性心不全患者に使用されており、日本人慢性心不全患者における適応外の使用実績が学術論文や学会報告等で多数報告されている<sup>35-56)</sup>。

国内第Ⅲ相試験で認められたように、本薬により一過性の心不全悪化がみられることがあるが、これは既に注意喚起されている副作用であり、その対処法は成書等にも記載されている。したがって、海外での使用方法やカルベジロールの使用方法と同様に、特に増量時に細心の注意を払い、本薬による心不全悪化のリスクを最小化することで、生命予後改善効果や心機能改善効果等のベネフィットがリスクを上回ると考える。

CIBIS II<sup>4)</sup>で使用され、海外で承認されている用法・用量は、1.25mg/日を開始用量とし、患者の忍容性をみながら段階的に目標最高維持用量 10mg/日まで増量し、その後、忍容性のみられる用量で維持投与することとされている。一方、国内第Ⅲ相試験では、開始用量 0.625mg/日、目標最高維持用量 5mg/日とされた。慢性心不全への目標最高維持用量は、国内外ともに高血圧症での推奨用量と同量で、開始用量はその 1/8 量であり、カルベジロールでも同様に設定されている。上述のとおり、国内第Ⅲ相試験において、主要な解析ではプラセボとの差は見られていないものの、日本人慢性心不全患者に対する有用性を示唆してないとは言えず、国内の使用実態においても、国内第Ⅲ相試験と同様の開始用量、目標最高維持用量での有効性が多数報告されている。

以上より、検討会議は、現在、本薬を用いた実薬対照二重盲検比較試験が進行中であるものの、 $\beta$  遮断薬による副作用の発現を考慮した慢性心不全の治療が本邦の臨床現場で既に浸透している実状を踏まえた上で、上述の国内外の試験成績、学術論文等から本要望内容は医学薬学上の公知であると判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

国内第Ⅲ相試験では、左室機能不全に基づく軽症から中等症で症状の安定した慢性心不全患者が対象とされた。当該試験での本薬投与群の基礎疾患の内訳は、虚血性心疾患及び拡張型心筋症の割合が 97.0%であった。基礎治療薬の併用は、利尿薬の使用率が 100.0%、ACE 阻害薬又は ARB の使用率が 96.0%であった。主要評価項目である「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」では、プラセボに対する優越性は示されなかったものの、維持用量 5mg/日に到達した患者では「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」の発現率の低下がみられる等、海外大規模臨床試験 (CIBIS II)<sup>24)</sup>と類似した有効性が示唆され、また、副次評価項目である LVEF の改善において、本薬の有効性が示された。

なお、カルベジロールの効能・効果は、「次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、

利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者：虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全」である。

以上より、検討会議は、本薬の効能・効果に、「次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者：虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全」を追加することが妥当と判断した。

## (2) 用法・用量について

国内第Ⅲ相試験では、慢性心不全患者を対象とした本薬を含むβ遮断薬の国内外の臨床試験成績、診療ガイドライン等を参考に、高血圧症等における本薬の承認用量である5mg/日が最高用量とされ、その1/8量の0.625mg/日が開始用量とされた。この高血圧症に対する用量、慢性心不全に対する最高用量、慢性心不全に対する開始用量の関係は、海外で使用されている本薬の用量の関係と同様である。また、開始用量の0.625mg/日を2週間以上投与後、維持用量までは1.25、2.5及び5mg/日をそれぞれ少なくとも4週間投与し、患者の忍容性が認められる限り増量することとされた。この用法・用量により、本薬の維持用量に移行した患者の割合は90% (90/100例)、目標最高維持用量5mg/日に移行した患者の割合は71% (71/100例)であり、本薬の用量調節時に心不全が悪化した患者がみられた。この心不全悪化は一過性であったものの、一連の増量規定の中で増量幅が最も大きい2.5から5mg/日への増量後や増量4週後の診察までの間に多くみられたことから、3.75mgの中間用量や頻回の外来の必要性が示唆された。

日本人患者における本薬の有用性に関する他の報告でも、国内第Ⅲ相試験で使用された用量と概ね同じ用量範囲で使用されていること<sup>35-56)</sup>、また、国内の成書<sup>32)</sup>において、本薬の開始用量は0.625mg/日、維持用量は5mg/日と記載されていることから、国内の適応外での使用実態と国内臨床試験の用法・用量に乖離はないと考える。

以上より、検討会議は、用法・用量を「通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1回0.625mg、1日1回経口投与から開始する。1回0.625mg、1日1回の用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、1回投与量は0.625、1.25、2.5、3.75又は5mgのいずれかとし、いずれの用量においても、1日1回経口投与とする。通常、維持量として1回1.25～5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により、開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。」とすることが妥当と判断した。

また、本薬の適正使用には、上記の他にも特に用量調節時の副作用並びにその副作用の対処に関する注意喚起が必要であり、診療ガイドライン、海外の本薬の添付文書、カルベジロールの添付文書等を参考に、慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用すること、入院下での本薬投与の開始及び増量を推奨すること等を添付文書で注意喚起することが必要

と判断した。

なお、本邦では、販売されている製剤は本薬 2.5mg 錠及び 5mg 錠のみであることから、本薬を適切に投与するために 0.625mg 錠の追加が必要である。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関してエビデンスに不足している点はないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

## 10. 備考

本薬の添付文書において、「うっ血性心不全のある患者」は「禁忌」とされているが、当該記載は削除した上で、心不全の悪化に関する注意を喚起する必要がある。

## 11. 参考文献一覧

- 1) A randomised trial beta-blockade in heart failure the cardiac insufficiency bisoprolol. CIBIS Investigators. Circulation. 1994; 90: 1765-73.
- 2) Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure:A meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies—CIBIS and CIBIS II ; Leizorovicz A; Lechat P; Cucherat M; Bugnard F. Am Heart J. 2002; 143(2): 301-7.
- 3) The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS- II): A randomised trial. CIBIS II investigators and Committees. Lancet. 1999; 353: 9-13.
- 4) Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. Erdmann E; Lechat P; Verkenne P; Wiemann H. Eur J Heart Fail. 2001; 3(4): 469-79.
- 5) Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With

- Bisoprolol Followed by Enalapril as Compared With the Opposite Sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III CIBIS III Investigators. *Circulation*. 2005; 112(16): 2426-35.
- 6) 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Hunt SA. et al. *Circulation*. 2009; 119: e391-479.
  - 7) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Dickstein K. et al. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2388-442.
  - 8) 米国添付文書\_Zebeta
  - 9) 英国添付文書\_Cardicor
  - 10) 独国添付文書\_ConcorCOR
  - 11) 仏国添付文書\_CARDENSIEL 1.25 mg
  - 12) 仏国添付文書\_CARDENSIEL 2.5 mg
  - 13) 仏国添付文書\_CARDENSIEL 3.75 mg
  - 14) 仏国添付文書\_CARDENSIEL 5 mg
  - 15) 仏国添付文書\_CARDENSIEL 7.5 mg
  - 16) 仏国添付文書\_CARDENSIEL 10 mg
  - 17) Bisoprolol and Carvedilol Equally Well Matched as Treatment for Elderly Patients With Chronic Heart Failure: Presented at HF2009.
  - 18)  $\beta$ -Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. Bristow MR. *Circulation*. 2000; 101: 558-69.
  - 19)  $\beta$ -Blockers in Congestive Heart Failure A Bayesian Meta-Analysis Brophy JM. et al. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 550-60.
  - 20) Beta blocker therapy in heart failure. Foody JM. et al. *JAMA*. 2002; 287(7): 883-9.
  - 21) Pharmacologic Therapy for Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Systolic Function: Review of Trials and Practical Considerations. Klein L. et al. *Am J Cardiol*. 2003; 91(9A):18F-40F.
  - 22) Beta-blocker benefit according to severity of heart failure. Bouzamondo A. et al. *The Eur. J. Heart Failure*. 2003; 5(3): 281-9.
  - 23) Bisoprolol for congestive heart failure. Jens Rosenberg & Finn Gustafsson. *Expert Opin. Pharmacother*. 2008; 9(2): 293-300.
  - 24) 心不全の  $\beta$  遮断薬療法. 絹川弘一郎. *Mebio*. 2008; 25(7): 70-7.

- 25) 頻用される循環器薬の使い方  $\beta$  遮断薬：心不全. 野堀潔ら. *Medicina*. 2009; 46(1): 54-7.
- 26) Braunwald's Heart Disease 7th Edition. Zipes DP. 590-5.
- 27) Hurst's The Heart 11th Edition. Fuster V. et al. 733-5.
- 28) Kelly's Textbook of Internal Medicine 4th Edition. Humes HD, et al. 380.
- 29) Cecil: Textbook of Medicine 22th Edition. Goldman L. et al. 304-5.
- 30) Noble: Textbook of Primary Care Medicine 3rd Edition. Noble J. et al. 593-4.
- 31) Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition. Fauci A. et al. 1450-1.
- 32) 重症心不全の予防と治療 初版 (2009 年). 北風政史 編著. 234-7.
- 33)  $\beta$  遮断薬のすべて 第 2 版 (2004 年). 荻原俊男、築山久一郎、横山光宏 編集. 262-276、288-294.
- 34) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (慢性心不全治療ガイドライン (2005 年改訂版)). 松崎益徳ら.
- 35) Comparative Effects of Carvedilol vs Bisoprolol for Severe Congestive Heart Failure. Konishi M. et al. *Circ J*. 2010 May 25;74(6):1127-34.
- 36)  $\beta$  ブロッカーが著効を示した拡張型心筋症の 1 小児例. 片山博視ら. *心臓*. 2000; 32 (7): 565-72.
- 37) ベータ遮断薬が奏功した、低左心機能と喘息を伴うバイパス術後狭心症の 1 例. 秋山淳一ら. *埼玉県医学会雑誌*. 2000; 34 (3): 402-6.
- 38) フマル酸ビソプロロールにより心機能・QOL の著しい改善を認めた気管支喘息を合併した拡張型心筋症の 1 例. 瀧原圭子. *Prog Med*. 2006; 26 (8) 1975-9.
- 39)  $\beta$  遮断薬による慢性心不全の治療 —経過中の心機能が悪化した症例に対する増量および他剤併用の効果—. 緒方康博ら. *Prog Med*. 2008; 28 (1):147-50.
- 40) 拡張型心筋症患者におけるメトプロロール, ビソプロロールおよびプロプラノロールの長期治療による  $\beta$  受容体のアップレギュレーション. 黄倉崇ら. *臨床薬理*. 1995; 26(1): 261-262.
- 41) Comparison of the therapeutic effects of the beta-blocking agent bisoprolol and the calcium-blocking agent diltiazem in patients with heart failure due to dilated cardiomyopathy. Suwa M. et al. *Jpn. Circ. J*. 1996; 60(10), 767-773.
- 42) Iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for prediction of response to  $\beta$ -blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy. Suwa M. et al. *Am. Heart. J*. 1997; 133(3), 353-358.
- 43) 急性心筋梗塞発症早期からの Beta 遮断薬の使用経験. 吉富雄治ら. *薬理と治療*. 1999; 27(6), 1099-1105.
- 44) 急性心筋梗塞症に対する  $\beta$  遮断薬ビソプロロールの長期投与. 吉富雄治ら. *Prog Med*. 1999; 19(5), 1219-1224.
- 45) Myocardial integrated ultrasonic backscatter in patients with dilated cardiomyopathy: prediction of



- response to beta-blocker therapy. Suwa M. et al. *Am. Heart. J.* 2000; 139(5), 905-912.
- 46) 拡張型心筋症に対する  $\beta$  遮断薬療法:超音波 integrated backscatter 法を用いた心筋組織性状診断による治療効果予知. 諏訪道博. *総合臨床.* 2000; 49(3), 591-592.
- 47)  $\beta$ -blockers reduced the incidence of cardiac events in post-myocardial infarction patients. Ishikawa K. et al. *Jpn. Heart. J.* 2000; 41(3), 279-294.
- 48)  $\beta$  遮断薬が著効を示した拡張型心筋症の 1 例. 緒方康博ら. *Pharma. Medica.* 2000; 18(7), 137-143.
- 49) 急性心筋梗塞後のリモデリング抑制効果— $\beta$  遮断薬と ACE 阻害薬との比較—. 吉富雄治ら. *循環器科.* 2001; 50(3), 282-286.
- 50) Effect of cibenzoline, a class Ia antiarrhythmic agent, on left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. Kondo I. et al. *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 15(5), 459-465.
- 51) Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy. Ohtsuka T. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37(2), 412-417.
- 52) 小児の慢性心不全に対する  $\beta$  遮断薬療法の現状に関するアンケート調査結果. 片山博視ら. *日本小児循環器学会雑誌.* 2002; 18(6), 626-632.
- 53) 心尖部に一過性灌流欠損をきたした心室中部閉塞性肥大型心筋症の 1 例. 横内浩ら. *心臓.* 2002; 34(5), 407-415.
- 54) Beta-blocker therapy combined with low-dose pimobendan in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and chronic obstructive pulmonary disease: report on two cases. Shiga T. et al. *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 2002; 16(3), 259-263.
- 55) 気管支喘息を合併した重症心不全に対してフマル酸ビソプロロールが著効した拡張型心筋症の 1 例. 宮城島賢二ら. *Prog. Med.* 2003; 23(3), 951-955.
- 56) 心腔内除細動が有効であった肥大型心筋症の 1 例. 青野潤ら. *臨床今治.* 2004; 16(1), 23-26.
- 57) Rotherham PCT- Heart Failure Prescribing Guidelines、 Review date July 2010; Appendix 2A; Bisoprolol in the Treatment of Heart Failure.