

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。—

## 再審査結果のお知らせ

2012年4月  
丸石製薬株式会社

短時間作用型 $\beta_1$ 遮断剤（エスマロール塩酸塩製剤）

劇薬・処方せん医薬品<sup>注</sup>

ブレビブロック<sup>®</sup>注 100mg

BREVIBLOC<sup>®</sup> inj. 100mg

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、標記製品の下記「効能・効果」、「用法・用量」につきまして再審査が終了し、2012年3月26日付で再審査結果が通知されましたので、お知らせ申し上げます（薬食審査発0326第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）。

その結果、薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとされ、現行の「効能・効果」、「用法・用量」に変更はございません。また、「使用上の注意」に関しても、副作用発現状況の概要を除き、新たに追加すべき注意事項はございません。

今後とも本剤のご使用に際しましては、添付文書の各項を十分にご覧下さいようお願い申し上げます。

謹白

### —記一

#### 1. 再審査結果

承認内容		再審査結果
効能・効果	手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置	
用法・用量	通常、成人には1回0.1mL/kg（エスマロール塩酸塩として1mg/kg）を30秒間で心電図の連続監視下に静脈内に投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。 引き続き持続投与を行う場合は、0.9mL/kg/時（150μg/kg/分）の投与速度で持続静脈内投与を開始し、適宜投与速度を調節し、目標とする心拍数を維持する。 なお、持続投与は、年齢、症状により適宜低用量から開始する。	変更はございません。

#### 2. 「使用上の注意」の改訂内容 [ 改訂箇所抜粋（自主改訂：\_\_\_\_\_部） ]

改訂後	改訂前（_____は削除部分）
<p>4. 副作用</p> <p>国内の急速静脈内投与臨床試験成績において安全性評価対象例243例中46例（18.9%）に副作用が報告された。その主なものは、低血圧45例（18.5%）であった。この他、ST低下（0.4%）、徐脈（0.4%）及び心室性期外収縮（0.4%）がみられた（急速静脈内投与承認時）。</p> <p>国内の持続静脈内投与臨床試験成績において安全性評価対象例40例中23例（57.5%）に副作用が報告された。その主なものは、低血圧20例（50.0%）であった。この他、徐脈（10.0%）、ST低下（2.5%）及びQTc延長（2.5%）がみられた（持続静脈内投与承認時）。</p> <p>製造販売後の急速静脈内投与での使用成績調査において、1531例中39例（2.5%）に副作用が報告された。その主なものは、低血圧・血圧低下29例（1.9%）、徐脈3例（0.2%）、発熱2例（0.1%）及び肝機能検査異常2例（0.1%）等であった。また、持続静脈内投与での使用成績調査において、331例中13例（3.9%）に副作用が報告された。その内訳は、低血圧・血圧低下11例（3.3%）、徐脈2例（0.6%）及び高血圧1例（0.3%）であった（再審査終了時）。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>国内の急速静脈内投与臨床試験成績において安全性評価対象例243例中46例（18.9%）に副作用が報告された。その主なものは、低血圧45例（18.5%）であった。この他、ST低下（0.4%）、徐脈（0.4%）及び心室性期外収縮（0.4%）がみられた（急速静脈内投与承認時）。</p> <p>国内の持続静脈内投与臨床試験成績において安全性評価対象例40例中23例（57.5%）に副作用が報告された。その主なものは、低血圧20例（50.0%）であった。この他、徐脈（10.0%）、ST低下（2.5%）及びQTc延長（2.5%）がみられた（持続静脈内投与承認時）。</p> <p>製造販売後の急速静脈内投与での使用成績調査において、1531例中38例（2.5%）に副作用が報告された。その主なものは、低血圧・血圧低下28例（1.8%）、徐脈3例（0.2%）、発熱2例（0.1%）及び肝機能検査異常2例（0.1%）等であった。また、持続静脈内投与での使用成績調査において、331例中13例（3.9%）に副作用が報告された。その内訳は、低血圧・血圧低下11例（3.3%）、徐脈2例（0.6%）及び高血圧1例（0.3%）であった（再審査申請時）。</p>

以上

弊社ホームページ（<http://www.maruishi-pharm.co.jp>）では、改訂後の添付文書情報などの弊社製品に関する安全管理情報をご覧いただけます。また、医薬品医療機器情報提供ホームページでも、改訂後の添付文書情報がご覧になれます。

3頁以降に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、ご参照下さい。

臨床試験・使用成績調査における副作用・感染症の発現状況（再審査終了時）

用法 調査・試験別	急速静脈内投与		持続静脈内投与	
	承認時まで	使用成績調査	承認時まで	使用成績調査
調査施設数	19	61	5	26
調査症例数	243	1,531	40	331
副作用等の発現症例数	46	39	23	13
副作用等の発現件数	48	52	28	14
副作用等の発現症例率	18.93%	2.55%	57.50%	3.93%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数 (%)			
心臓障害				
徐脈	1 (0.41)	3 (0.20)	4 (10.00)	2 (0.60)
心停止		1 (0.07)		
心室性期外収縮	1 (0.41)	—	—	—
血管障害				
高血圧	—	—	—	1 (0.30)
低血圧	45 (18.52)	26 (1.70)	22 (55.00)	7 (2.11)
呼吸器、胸郭及び綿隔障害				
高炭酸ガス血症	—	1 (0.07)	—	—
閉塞性気道障害	—	1 (0.07)	—	—
気管支分泌増加	—	3 (0.20)	—	—
胃腸障害				
悪心	—	1 (0.07)	—	—
嘔吐	—	1 (0.07)	—	—
一般・全身障害及び投与部位の状態				
多臓器不全	—	1 (0.07)	—	—
発熱	—	2 (0.13)	—	—
臨床検査				
血圧低下	—	9 (0.59)	—	4 (1.21)
心電図QT延長	—	—	1 (2.50)	—
心電図ST部分下降	1 (0.41)	—	1 (2.50)	—
肝機能検査異常	—	2 (0.13)	—	—
酸素飽和度低下	—	1 (0.07)	—	—

※ MedDRA/J Version 13.1 で集計しています。

使用上の注意では、発現率を症例率で記載しているため、本表（件数率）の値とは異なる場合がございます。

## 【使用上の注意】全 文（改訂後）(改訂箇所→自主改訂 : \_\_\_\_\_ 部)

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤及び他のβ遮断剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。〕
- (3) 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〔これらの症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 心原性ショックの患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 肺高血圧による右心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (6) うつ血性心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (7) 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(2)」の項参照〕

### 【効能・効果】

手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置

### 【効能・効果に関する使用上の注意】

洞性頻脈においては、その原因検索及びその除去が重要であることに十分留意するとともに、本剤の効果が心拍数の減少であることを踏まえて、本剤は緊急処置として必要に応じて使用すること（「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照）。

### 【用法・用量】

通常、成人には1回0.1mL/kg（エスマロール塩酸塩として1mg/kg）を30秒間で心電図の連続監視下に静脈内に投与する。  
なお、年齢、症状により適宜減量する。  
引き続き持続投与を行う場合は、0.9mL/kg/時（150μg/kg/分）の投与速度で持続静脈内投与を開始し、適宜投与速度を調節し、目標とする心拍数を維持する。  
なお、持続投与は、年齢、症状により適宜低用量から開始する。

### 【用法・用量に関する使用上の注意】

- (1) 本剤の単回投与により効果を認めたものの、その後頻脈が再発し、再投与が必要な場合には、少なくとも5分間の投与間隔を置くこと（「臨床成績」及び「薬物動態」の項参照）。
- (2) 褐色細胞腫の患者では、他のβ遮断剤投与により急激に血圧が上昇したとの報告があるため、褐色細胞腫の患者に投与する場合には、α遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断剤を投与すること。
- (3) 国内臨床試験において、本剤150μg/kg/分を超える速度に增量することによる有効性の增强は認められておらず、国内臨床試験において、本剤300μg/kg/分を超える速度での投与経験はないことを踏まえ、用量調節に当たっては、心拍数、血圧等の変化に十分注意すること。

### 【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) 低血圧症の患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 左室収縮機能障害のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (3) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔症状を引き起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与する。〕
- (4) 異型狭心症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 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〔低血糖からの回復が遅延するおそれがある。〕
- (6) 重篤な腎機能障害のある患者、重篤な血液疾患の患者〔薬物の代謝・排泄が影響を受けるおそれがある。〕
- (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）〔末梢循環障害が増悪するおそれがある。〕
- (8) 房室ブロック（I度）のある患者〔房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (9) 出血量の多い患者、脱水症状のある患者、血液透析を行っている患者〔本剤投与により血圧低下を来すおそれがある。〕
- (10) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 洞性頻脈に対して本剤を投与する場合は、心筋虚血の発生及びその悪化のリスクを有する患者における心筋酸素需給バランスの維持等、頻脈処置の必要性を十分考慮し、患者の基礎疾患や合併症の内容、手術内容及びRate Pressure Product (RPP) 等より、心拍数の上昇を抑える必要がある場合にのみ適用を考慮すること（「効能・効果に関する使用上の注意」の項参照）。また、頻脈による心筋虚血の発生及びその悪化のリスクが通常の手術患者より高い冠動脈バイパス術施行患者等では、RPPが高くなない場合（1200以下）でも本剤を必要とすることがある。なお、本剤による心拍数の上昇の抑制は、心筋虚血の発生及びその悪化のリスクを軽減することが期待できると考えられるが、海外では本剤使

用にもかかわらず心筋虚血の重篤例が報告されている。また国内でもCK-MB (CPK-MB) の上昇例が認められており、心電図や経食道心エコーなどにより患者状態を慎重に観察すること。

- (2) 本剤の投与は心電図による監視、血圧の測定などの心機能検査を行いながら慎重に行うこと。
- (3) 心不全の徵候又は症状が見られた場合は本剤を直ちに中止し、適切な処置を行うこと〔「8. 過量投与」 3) 心不全の項参照〕。
- (4) 本剤は緊急処置を要する場合に必要な期間のみの投与にとどめること。患者の状態を十分観察し、緊急治療の必要性がなくなった場合は、漫然と継続投与しないこと。
- (5) 持続投与を行う場合、単回投与に比べて低血圧及び徐脈の発現頻度が増加することから、患者状態を慎重に観察すること。
- (6) 気管挿管時頻脈に対して本剤を使用する場合、血圧の低下を来しやすいため、患者の麻酔状態や循環動態を十分に観察すること。

### 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
麻酔剤 (セボフルラン、プロポフォール、フェンタニル等)	過剰の交感神経抑制を来すおそれがあるので、注意すること。	相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
筋弛緩剤 (スキサメトニウム等)	脱分極性筋弛緩剤の筋弛緩作用時間は延長することがあるので、注意すること。	本剤はスキサメトニウムの筋弛緩作用時間を延長したとの報告がある。
交感神経系抑制剤 (レセルビン等)	交感神経系の過剰の抑制（徐脈、心不全等）を来すことがあるので、減量するなど注意すること。	相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
カルシウム拮抗剤 (ペラパミル、ジレチアゼム、ニフェジピン等)	低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発現するおそれがあるので、減量するなど注意すること。	相互に作用（心収縮力や利尿伝導系の抑制作用、降圧作用等）を増強させる。
降圧作用を有する他の薬剤 (ニトロプレンドナトリウム等)	降圧作用を増強するがあるので、減量するなど適切な処置を行うこと。	相互に降圧作用を増強させる。
モルヒネ	本剤の作用が増強する可能性があるので、注意すること。	モルヒネは本剤の全血中濃度を上昇させたとの報告がある。
血糖降下剤 (インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等)	血糖降下作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。この時、肝臓のβ受容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用を増強させる可能性がある。
クラスI抗不整脈剤 (ジソピラミド、プロカインアミド等)	過度の心機能抑制（徐脈、心停止等）があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。	相互に作用（心機能抑制作用）を増強させる。
ジギタリス製剤	房室伝導時間が延長し、徐脈、房室ブロック等が発現するので注意すること。	相互に作用（心利尿伝導抑制作用）を増強させる。
交感神経作動薬 (アドレナリン等)	相互の薬剤の効果が减弱する。また血管収縮、血圧上昇、徐脈を来すことがあるので注意すること。	β遮断剤により末梢血管のβ受容体が遮断された状態でアドレナリン等の交感神経作動薬が投与されるとα受容体を介する血管収縮作用だけがあらわれる。副交感神経の反射による徐脈を来す可能性がある。

#### 4. 副作用

国内の急速静脈内投与臨床試験成績において安全性評価対象例243例中46例(18.9%)に副作用が報告された。その主なものは、低血圧45例(18.5%)であった。この他、ST低下(0.4%)、徐脈(0.4%)及び心室性期外収縮(0.4%)がみられた。(急速静脈内投与承認時)。

国内の持続静脈内投与臨床試験成績において安全性評価対象例40例中23例(57.5%)に副作用が報告された。その主なものは、低血圧20例(50.0%)であった。この他、徐脈(10.0%)、ST低下(2.5%)及びQTc延長(2.5%)がみられた。(持続静脈内投与承認時)。

製造販売後の急速静脈内投与での使用成績調査において、1531例中39例(2.5%)に副作用が報告された。その主なものは、低血圧・血圧低下29例(1.9%)、徐脈3例(0.2%)、発熱2例(0.1%)及び肝機能検査異常2例(0.1%)等であった。また、持続静脈内投与での使用成績調査において、331例中13例(3.9%)に副作用が報告された。その内訳は、低血圧・血圧低下11例(3.3%)、徐脈2例(0.6%)及び高血圧1例(0.3%)であった(再審査終了時)。

##### (1) 重大な副作用

###### 1) 心不全(頻度不明<sup>\*注</sup>)、末梢性虚血(1%未満) :

このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

###### 2) 心停止、高度徐脈、房室ブロック(1%未満) :

このような症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

###### 3) 気管支痙攣、呼吸困難、喘鳴(1%未満) :

このような症状があらわれた場合には、減量又は中止し、必要に応じてβ<sub>2</sub>作動薬を用いるなど適切な処置を行うこと。

###### 4) 痙攣発作、血栓性靜脈炎(頻度不明<sup>\*注</sup>)、肺水腫(1%未満) :

このような症状があらわれた場合には中止するなど適切な処置を行うこと。

###### 5) 低血圧(23.0%) :

このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

\*注: 海外において認められている副作用のため頻度不明

##### (2) その他の副作用

	頻度 不明 <sup>*注</sup>	5%以上	1~5% 未満	1%未満
循環器			徐脈	ST低下、心室性期外収縮、蒼白、潮紅、胸痛、失神
精神 神経系	味覚障害		めまい、傾眠、錯乱、頭痛、激越	感覚障害、抑うつ、思考異常、不安、ふらつき感、言語障害
呼吸器				鼻閉、ラ音
消化器		悪心	嘔吐	消化不良、食欲不振、便秘、口渴、腹痛
適用 部位	血管外漏出による皮膚壞死	炎症・硬結等の注射部位反応		浮腫、紅斑、皮膚変色、灼熱感
その他			疲労	尿閉、視覚異常、骨痛、悪寒、發熱、無力症

\*注: 海外において認められている副作用のため頻度不明

#### 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血圧降下、高度の徐脈が起きた場合には肺梗塞等が起こるおそれがある。
- (2) 高齢者では、エスマロール塩酸塩の消失半減期の延長がみられることがある。
- (3) 高齢者では生理機能が低下していることが多く、本剤の作用が強く発現するおそれがある。

#### 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、胎児及び母体に影響が及ぶ可能性を十分に考慮し、治療上の有益性が危険性を上回る場合にだけ投与すること。

[妊娠末期又は陣痛ないし分娩時に本剤を使用すると、胎児の徐脈を引き起こしたとの報告がある。また、動物実験(ヒツジ)において胎児移行率は低かったが、胎児の心拍数を低下させたとの報告がある。高用量持続投与時の血中代謝物濃度において子宮平滑筋のオキシトシン収縮を抑制する可能性も示唆されている(ラット)。]

- (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

[動物実験(ラット)で乳汁中の移行が認められている。]

#### 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(使用経験が少ない)。

#### 8. 過量投与

症状: 本剤の過剰投与により予想される症状は、過度の徐脈、気管支痙攣、心不全、低血圧等がある。

なお、国内未承認の高濃度製剤(エスマロール塩酸塩2500mg含有10mLアンプル)において、希釈の誤りによる過剰投与により心停止を起こしたり、心蘇生後に心筋梗塞を生じたとの報告がある。

処置: 直ちに本剤の投与を中止し、必要に応じて次のような処置を行う。

- 1) **過度の徐脈:** アトロビン(1~2mg)を静注し、更に必要に応じてβ<sub>2</sub>作動薬であるドブタミン(毎分2.5~10μg/kgを静注)を投与する。他のβ遮断剤では、グルカゴン(10mgを静注)が有効であったとの報告がある。

- 2) **気管支痙攣:** 高用量のβ<sub>2</sub>作動薬(静注及び吸入-患者の反応に応じて投与量を増減)により消失させることができる。アミノフィリン(静注)、イプラトロピウム(吸入)も考慮すること。他のβ遮断剤では、グルカゴン(1~2mgを静注)が気管支拡張を促すとの報告がある。重度である場合には、酸素又は人工換気が必要である(全身麻酔の場合は、必要に応じ、吸入酸素濃度の増加、揮発性吸入麻酔薬の吸入濃度の増加を行う)。

- 3) **心不全:** 利尿剤、血管拡張剤及び補液による処置を行い、必要に応じ強心剤の静脈内投与を行う。不十分な心収縮に起因するショックには、ドペミン、ドブタミン、コルホルシンドロバート、ミルリノン又はアムリノンの静脈内投与を考慮する。

- 4) **低血圧:** 輸液と昇圧剤(アドレナリン、ドペミン塩酸塩等のカテコールアミン)の両剤又は一方の静脈内投与を行う。

#### 9. 適用上の注意

##### 投与時:

- (1) 静注点滴において皮膚の温潤や血管外漏出による皮膚の落屑や壊死が起きることが報告されているので、点滴の側管を利用するなど、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。
- (2) 本剤を持続投与するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具(シリジポンプ等)を使用すること。

#### 10. その他の注意

- (1) β遮断剤服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシーがより重篤になることがある。また、通常用量のアドレナリンによる治療に抵抗性を示したとの報告がある。
- (2) 他のβ遮断剤の投与により血清クレアチニンホスホキナーゼ値の上昇がみられたとの報告がある。

製造販売元

丸石製薬株式会社

大阪市鶴見区今津中2-4-2