

再審査報告書

平成 24 年 1 月 26 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ブレビブロック注 100mg
有効成分名*	エスモロール塩酸塩
申 請 者 名	丸石製薬株式会社
承認の 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
承認の 用法・用量**	通常、成人には 1 回 0.1 mL/kg（エスモ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。 <u>引き続き持続投与を行う場合は、0.9 mL/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。</u> <u>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。</u>
承認年月日**	1. 平成 14 年 10 月 8 日 2. 平成 20 年 3 月 19 日（下線部の用法・用量の追加承認）
再審査期間***	1. 8 年 2. 1 の残余期間（平成 20 年 3 月 19 日から平成 22 年 10 月 7 日）
備 考	*「我が国における医薬品の一般的名称について（その 1）」に係る通知（平成 19 年 8 月 6 日付、薬食審査 0806001 号）に基づき、平成 22 年 2 月 18 日、有効成分名「塩酸エスモロール」は「エスモロール塩酸塩」に変更された。 **平成 14 年 10 月の承認の際に付された承認条件「本剤は海外において術中の上室性頻脈に対して急速静脈内投与後の持続投与が承認されていることを踏まえて、本邦においても速やかに持続投与の用法・用量に係る検討を行うこと。」に基づき臨床試験が実施され、下線部の用法・用量が追加承認された。 ***「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

平成 14 年 10 月の承認に係る使用成績調査（以下、「使用成績調査（急速静脈内投与）」という。）は、ブレビブロック注 100mg（以下、「本剤」という。）の使用実態下における未知の副作用、副作用の発生状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を把握することを目的として、調査予定症例数を 1,500 例とし、平成 14 年 12 月から平成 19 年 5 月まで連続調査方式にて実施され、国内 61 施設より 1,541 例が収集された。

その後、用法・用量の一部変更（持続静脈内投与の追加）が承認され、持続静脈内投与を必要とする患者を対象に使用成績調査が実施された。この使用成績調査（以下、「使用成績調査（持続静脈内投与）」という。）は、調査予定症例数を 300 例とし、平成 20 年 5 月から平成 22 年 6 月まで連続調査方式にて実施され、国内 26 施設より 334 例が収集された。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 使用成績調査（急速静脈内投与）

使用成績調査（急速静脈内投与）において収集された 1,541 例のうち、重複症例 1 例、契約期間外の登録症例 9 例の計 10 例を除外した 1,531 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は、2.5%（39/1,531 例）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相二重盲検比較試験を含む計 5 試験を併合）における副作用発現率 18.9%（46/243 例）と比較して高くなかった。主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、血管障害 1.5%（23 例 26 件、内訳：低血圧 26 件）、臨床検査 0.5%（9 例 12 件、内訳：血圧低下 9 件、肝機能検査異常 2 件、酸素飽和度低下 1 件）、心臓障害 0.3%（4 例 4 件、内訳：徐脈 3 件、心停止 1 件）、一般・全身障害および投与部位の状態 0.2%（3 例 3 件、内訳：発熱 2 件、多臓器不全 1 件）であった。また、安全性解析除外例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年代別、高齢（65 歳以上）非高齢別、小児（15 歳未満）成人別、入院外来区分、原疾患治療薬剤の有無、合併症の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、医薬品以外の治療の有無、医薬品以外の治療方法、New York Heart Association（以下、「NYHA」という。）分類、術前心電図異常所見の有無、既往歴の有無、特異体質アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、American Society of Anesthesiologists Physical Status（以下、「ASA」という。）分類、麻酔時間、手術時間、総流量、麻酔導入方法、麻酔維持方法、主な呼吸法、本剤投与時間、本剤投与量、投与時期、不整脈の種類及び繰返し投与回数が検討された。その結果、ASA 分類、手術時間、麻酔導入方法、投与時期、不整脈の種類及び繰返し投与回数により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

ASA 分類別の副作用発現率は、「ASA1」の患者 1.8%（9/506 例）、「ASA2」の患者 2.7%（21/777 例）、「ASA3」の患者 2.7%（6/223 例）、「ASA4」の患者 13.0%（3/23 例）、「ASA5」の患者 0.0%（0/2 例）と有意差が認められた。器官別大分類別の副作用発現状況では、徐脈において、「ASA1」の患者で 0.4%（2/506 例）、「ASA4」の患者で 4.4%（1/23 例）と有意差がみられたが、徐脈の程度は ASA4 の症例よりも ASA1 の症例で重篤と判定された症例がみられたことから、ASA 分類と徐脈の発現に関連性はみられず、偶発的な事象によるものと考えられた。また、ASA 分類別の低血圧等発現率は、「ASA1」の患者 1.0%（5/506 例）、「ASA2」の患者 2.1%（16/777 例）、「ASA3」の患者 2.2%（5/223 例）、「ASA4」の患者 13.0%（3/23 例）及び「ASA5」の患者 0.0%（0/2 例）であり、ASA 分類が高くなるに従い低血圧等発現率が有意に高かった。「ASA1」から「ASA4」の患者の原疾患・合併症を確認したところ、低血圧を随伴症状とする疾患（心房細動等）を有する症例がそれぞれ 1.2%（6/506 例）、9.5%（74/777 例）、27.4%（61/223 例）及び 82.6%（19/23 例）あったことから、ASA 分類において低血圧等発現率に有意差がみられた原因は、もともとの患者の状態に依存した結果であると考えられた。

手術時間別の副作用発現率は、「2 時間未満」の患者 2.6%（16/623 例）、「2～3 時間未満」の患者 0.9%（3/338 例）、「3～4 時間未満」の患者 3.0%（6/197 例）、「4～5 時間未

満」の患者 6.7% (9/134 例)、「5～6 時間未満」の患者 1.2% (1/83 例)、「6 時間以上」の患者 2.6% (4/156 例)であり、手術時間が「4～5 時間未満」の患者で高かった。各副作用の発現状況は、「低血圧」及び「血圧低下」（以下、「低血圧」及び「血圧低下」を「低血圧等」という。）が、手術時間と同様に「4～5 時間未満」の患者を中心に有意に高かった。低血圧等が認められた患者について、本剤投与から低血圧等発現までの時間別に低血圧等の発現件数の割合を確認したところ、本剤投与から「10 分未満」は 77.1% (27/35 件)、「10～30 分未満」は 20.0% (7/35 件)、「30～60 分未満」は 2.9 % (1/35 件)、「60 分以上」は 0% (0/35 件)であり、低血圧等の発現は本剤投与からの時間に依存していると推察され、手術時間との間に特別な関連性はないと考えられた。

麻酔導入方法別の副作用発現率は、「Slow」の患者で 6.0% (7/117 例)であり、「Rapid」の患者の 2.3% (32/1,408 例)に比べ高かった。発現した副作用では、低血圧等の発現率が「Slow」の患者で「Rapid」の患者に比べ有意に高かった。使用薬剤別に「Slow」の患者の副作用発現率を検討したところ、吸入麻酔薬使用症例で低血圧等の発現率が 5.5% (6/109 例)と、吸入麻酔薬未使用症例の 0% (0/7 例)に比べて高かったことから、吸入麻酔薬の影響が考えられた。

投与時期別の副作用発現率は、「抜管時以外」の患者で 3.2% (31/967 例)であり、「抜管時」の患者の 1.4% (8/564 例)に比べ高かった。発現した副作用では、低血圧等の発現率が「抜管時以外」の患者で「抜管時」の患者に比べ有意に高かったが、抜管時には気管内吸引の刺激による血圧上昇や頻脈を招くと考えられることから、抜管操作の影響により、低血圧等が発現したものと考えられた。

不整脈の種類別の副作用発現率は、「心房細動」の患者で 6.4% (7/109 例)であり、「心房細動以外」の患者の 2.2% (32/1,422 例)に比べ高かった。発現した副作用では、低血圧等の発現率が「心房細動」の患者で「心房細動以外」の患者に比べ有意に高かったが、ベースになる心拍出量が低いといった、もともとの患者状態に依存する結果であると考えられた。

繰返し投与回数別の副作用発現率は、「2 回以上投与」の症例で、「1 回投与」の症例に比べ高かったが、「2 回以上投与」の患者には初回投与後でかつ 2 回目投与前に発生した症例も含まれていたため、「2 回以上投与」の患者のうち 2 回目投与前に副作用が発現した症例を除外して再集計した結果、副作用発現率は、「2 回以上投与」の症例で 3.7% (14/382 例)であり、「1 回投与」の症例の 1.6% (25/1,531 例)と有意差はみられず、「繰返し投与回数」と副作用発現に特別な関連性は見出せなかった。

以上、主な副作用は低血圧等であり、副作用発現率に有意差がみられた背景別要因についても低血圧等の発現が影響している状況であり、低血圧等以外には問題となる傾向はみられなかった。低血圧については、使用上の注意の「慎重投与」、「重大な副作用」及び「過量投与」の項にて注意喚起を行っており、新たに特別な安全対策確保措置を行うことは考えていない。

なお、心停止がみられた 1 例は原疾患による脱水（循環血液量の減少）があり、輸液大量負荷にて補正はされていたものの不十分な状態であったため、徐脈から心停止に至ったと考えられた。また、高度徐脈がみられた 1 例は一過性に著しい徐脈を呈したが、治療に反応して回復した症例であった。これら 2 例は「過量投与」と判定されているものの、ともに用法・用量の範囲内の投与であった。心停止については、使用成績調査以外の症例とともに後述の「3.副作用及び感染症」にて検討する。

2-1-2 使用成績調査（持続静脈内投与）

使用成績調査（持続静脈内投与）において収集された 334 例のうち、持続静脈内投与が実施されなかった 3 例を除外した 331 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は、3.9%（13/331 例）であり、持続静脈内投与追加承認に係る臨床試験での副作用発現率 57.5%（23/40 例）と比較して高くなかった。主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、血管障害 2.4%（8 例 8 件、内訳：低血圧 7 件、高血圧 1 件）、臨床検査 1.2%（4 例 4 件、内訳：血圧低下 4 件）、心臓障害 0.6%（2 例 2 件、内訳：徐脈 2 件）であった。また、安全性解析除外例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年代別、高齢（65 歳以上）非高齢別、小児（15 歳未満）成人別、入院外来区分、原疾患治療の有無、合併症の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、医薬品以外の治療の有無、医薬品以外の治療方法、NYHA 分類、術前心電図異常所見の有無、既往歴の有無、特異体質アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、ASA 分類、麻酔時間、手術時間、麻酔導入方法、麻酔維持方法、主な呼吸法、急速静脈内投与の有無、急速投与時間、投与時期、不整脈の種類、持続投与開始理由、本剤投与時間及び本剤投与量が検討された。その結果、麻酔時間、麻酔維持方法及び投与時期により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

麻酔時間別の副作用発現率は、「2 時間未満」の患者 0%（0/32 例）、「2～3 時間未満」の患者 1.4%（1/69 例）、「3～4 時間未満」の患者 8.0%（6/75 例）、「4～5 時間未満」の患者 0%（0/43 例）、「5～6 時間未満」の患者 10.5%（4/38 例）、「6 時間以上」の患者 2.7%（2/73 例）であった。麻酔時間と各副作用の発現状況に特別な関連性はみられず、偶発的な事象によるものと考えられた。

麻酔維持方法別の副作用発現率は、「硬膜外麻酔」の患者で 11.4%（8/70 例）であり、「硬膜外麻酔以外」の患者の 1.9%（5/261 例）に比べ有意に高かった。副作用では、徐脈及び低血圧等に有意差が認められ、いずれも「硬膜外麻酔」の患者で有意に高く、交感神経遮断作用を有する硬膜外麻酔による影響を受けた結果と考えられた。

投与時期別の副作用発現率は、「抜管時以外」の患者で 5.2%（13/250 例）であり、「抜管時」の患者の 0%（0/81 例）に比べ有意に高かったが、急速静脈内投与時同様、抜管操作の影響を受けた結果であると考えられた。また、投与時期が「気管内挿管後、手術開始前、

タニケットペイン使用時、体位変換時、人工心肺離脱時、皮膚切開後、麻酔維持中、経鼻胃管挿入時及び硬膜外カテーテル挿入時」（以下、「投与時期（その他）」という。）の患者で 14.3%（3/21 例）であり、それ以外の投与時期の患者の 3.2%（10/310 例）に比べ有意に高かった。投与時期（その他）の内容別に副作用発現状況を検討したところ、特記すべき傾向は認められず、投与時期と副作用発現率に特別な関連性はみられなかった。

以上、主な副作用は低血圧等であった。また、麻酔時間、麻酔維持方法（硬膜外麻酔）、投与時期（抜管時、その他）の項目について有意差がみられたが、低血圧については、使用上の注意の「慎重投与」、「重大な副作用」及び「過量投与」の項にて注意喚起を行っている。また、硬膜外麻酔のような麻酔剤との併用については、硬膜外麻酔施行症例で本剤非投与群との比較データはなく、また、使用上の注意の「相互作用」の「併用注意」の項に「麻酔剤」として注意喚起を行っていることから、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という）は以上の説明を了承した。

2-1-3 心拍数及び血圧の推移

使用成績調査（急速静脈内投与）の安全性解析対象症例1,531例及び使用成績調査（持続静脈内投与）の安全性解析対象症例331例の、心拍数及び血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）は、下表のように、ともに本剤投与終了時には本剤投与直前より有意に低下した。

表 1：使用成績調査（急速静脈内投与）における心拍数及び血圧の推移

生理学的計測		症例数*	実測値**	変動値**	検定結果 (t 検定)
心拍数 (拍/分)	投与前	1,523	113.4±22.4	28.5±17.6	p<0.001
	投与終了時	1,523	84.4±16.2		
収縮期血圧 (mmHg)	投与前	1,525	143.3±33.7	18.1±26.5	p<0.001
	投与終了時	1,525	125.2±27.7		
拡張期血圧 (mmHg)	投与前	1,525	80.2±21.1	10.4±17.7	p<0.001
	投与終了時	1,525	69.8±17.2		

*心拍数及び血圧が不明となった症例は除く。

**平均値±標準偏差

表 2：使用成績調査（持続静脈内投与）における心拍数及び血圧の推移

生理学的計測		症例数*	実測値**	変動値**	検定結果 (t 検定)
心拍数 (拍/分)	投与前	329	101.5±24.5	21.7±20.2	p<0.001
	投与終了時	329	79.8±16.9		
収縮期血圧 (mmHg)	投与前	331	129.5±31.8	11.1±30.7	p<0.001
	投与終了時	331	118.3±27.5		
拡張期血圧 (mmHg)	投与前	331	72.8±18.5	6.5±18.8	p<0.001
	投与終了時	331	66.3±17.1		

*心拍数及び血圧が不明となった症例は除く。

**平均値±標準偏差

使用成績調査(急速静脈内投与)における投与開始直前の収縮期血圧が、「90mmHg未満」、
「90～130mmHg未満」及び「130mmHg以上」の患者の副作用発現率は、9.3% (5/54例)、
3.8% (19/497例) 及び1.5% (15/978例) であった。各副作用の発現状況を検討したところ、
「90mmHg未満」、「90～130mmHg未満」及び「130mmHg以上」の患者における低血圧等
の副作用発現率は、9.3% (5/54例)、3.2% (16/497例) 及び0.8% (8/978例) であり、投与
開始直前の収縮期血圧が低い患者で有意に高かった。

使用成績調査(持続静脈内投与)における投与開始直前の心拍数が、「50拍/分未満」、
「50～110拍/分未満」及び「110拍/分以上」の患者の副作用発現率は、0% (0/1例)、1.6%
(3/188例) 及び7.1% (10/140例) であった。各副作用の発現状況を検討したところ、「50
拍/分未満」、「50～110拍/分未満」及び「110拍/分以上」の患者における低血圧等の副作用
発現率は、0% (0/1例)、1.1% (2/188例) 及び6.4% (9/140例) であり、投与開始直前の心
拍数が高い患者で有意に高かった。心拍数が高い患者で低血圧等の副作用発現率が有意に
高くなったものの、これら症例を確認した結果、8/9例は、手術手技や現疾患等、低血圧等
に対する本剤以外の要因が認められた症例であった。

患者背景に低血圧を有する患者については、既に使用上の注意の「慎重投与」の項に「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。〕」と記載し、注意喚起
を行っているところであるため、新たに特別な安全対策確保措置を行うことは考えていな
いと申請者は説明し、機構は申請者の説明を了承した。

2-2 有効性

2-2-1 使用成績調査(急速静脈内投与)

使用成績調査(急速静脈内投与)の安全性解析対象症例 1,531 例のうち、278 例(①本剤
の1回投与持続時間が用法・用量外 156 例、②本剤投与時期が効能・効果外 14 例(①と重
複の2例除く)、③本剤投与目的である不整脈の種類が効能・効果外 87 例(内訳：洞性頻
脈＋予防的投与 50 例、予防的投与 13 例、洞性頻脈＋その他 6 例、心室細動、心室性頻拍
各 3 例、洞性頻脈＋心室細動、洞性頻脈＋心房性期外収縮、上室性頻拍＋予防的投与、心
房細動＋心室細動、心室細動＋心室性期外収縮、心室細動＋心室性頻拍、心室性頻拍＋予
防的投与、その他＋予防的投与各 1 例、その他 14 例。①と重複の 11 例及び②と重複の 1
例除く) 及び④判定不能 21 例(①と重複の 11 例、②と重複の 1 例及び③と重複の 1 例除
く)) を除外した 1,253 例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、調査担当医師により
「有効、無効、判定不能」の2段階3区分で評価された。

有効性解析対象症例 1,253 例における有効率は 97.8 % (1,225/1,253 例) であり、承認時ま
でに実施された臨床試験(第Ⅲ相二重盲検比較試験を含む計 5 試験を併合)での有効率
88.1 % (207/235 例) より低くなかった。有効性に影響を及ぼす要因として、無効と判定さ
れた 28 例の無効理由を検討したところ、「挿管・抜管時の手技による影響」6 例、「浅麻
酔」5 例、「心拍数は低下傾向を示すものの心房細動の改善が見られなかったため」5 例、

「手術操作による影響」3例、「患者状態が悪かった」1例、「他剤の方が有効」1例、「投与量が少ない」1例及び「不明」6例であり、麻酔・手術手技による影響で無効と判定された症例が大半を占めており、その他特に有効性に影響を及ぼす要因は認められなかった。

2-2-2 使用成績調査（持続性静脈内投与）

使用成績調査（持続静脈内投与）の安全性解析対象症例 331 例のうち、①本剤投与目的である不整脈の種類が効能・効果外 25 例（内訳：洞性頻脈（予防的投与）11 例、洞性頻脈（予防的投与）＋その他、心房細動＋その他各 1 例、その他 12 例）及び②判定不能 5 例（①と重複の 1 例を除く）の計 30 例を除いた 301 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の判定は急速静脈内投与と同様の方法で行われ、有効性解析対象 301 例における有効率は 98.0%（295/301 例）で、承認時までに実施された臨床試験での有効率 83.3%（25/30 例）より低くなかった。

有効性に影響を及ぼす要因として、無効と判断された 6 例の無効理由を検討したところ、本剤投与による不整脈の変化については、「不変」5 例及び「判定不能」1 例であった。また、無効と判断された 6 例のうち 2 例は、バイパス部の血流不全、出血が多く循環不安定であった事例で麻酔・手術手技の影響によるものであった。他の 4 例は、持続投与終了時の徐拍率が 0.0～17.0%と投与直前時の心拍数より低下していたことから、本剤がこれら上室性頻脈性不整脈に対し一定の効果が得られたものの、期待される効果が十分に得られなかったものと考えられた。また、これら 4 例での本剤投与理由は洞性頻脈及び心房細動であったことから、有効性解析対象 301 例のうち、洞性頻脈症例と洞性頻脈以外の症例及び心房細動症例と心房細動以外の症例について無効率を比較したところ有意な差はみられなかったことから、本剤が有効性に影響を及ぼす要因は認められなかった。

以上より、申請者は有効性について現時点で特段の対応が必要な問題点はないと説明し、機構は申請者の説明を了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者）について使用成績調査として収集された症例より抽出され、本剤の安全性及び有効性が検討された。

小児（15 歳未満）：使用成績調査（急速静脈内投与）において、安全性解析対象症例として 0 から 15 歳までの 27 例が収集され、1 回投与量は平均 0.11mL/kg であった。副作用発現率は 7.4%（2/27 例）であり、小児以外の患者での 2.4%（36/1,490 例）との間に有意差は認められなかった。発現した副作用は、低血圧 1 件及び気道分泌増加 3 件であり、転帰はいずれも回復であった。気道分泌増加の 1 例 3 件については、本剤の投与 3 度とも同様の反応が見られており、関連は否定できないが、もともと患者が風邪気味であったこと、気

管チューブの刺激によっても分泌増加が考えられることから、他の原因による可能性も否定できない。有効性集計対象症例として、21 例が収集され、有効率は 90.5% (19/21 例) であり、小児以外の患者での 97.9% (1,196/1,222 例、年齢不明 10 例除く) との間に有意差は認められなかった。

使用成績調査（持続静脈内投与）において、安全性解析対象症例として 5 から 15 歳までの 2 例が収集され、平均投与量は 0.04mL/kg であり、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として、2 例が収集され、有効率は 100% (2/2 例) であり、小児以外の患者の 98.0% (292/298 例、年齢不明 1 例除く) との間に有意差は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）：使用成績調査（急速静脈内投与）において、安全性解析対象症例として 641 例が収集された。副作用発現率は 2.5% (16/641 例) であり、非高齢者（65 歳未満）の患者での 2.5% (22/876 例) との間に有意差は認められなかった。発現した副作用は、低血圧等 15 件、発熱 2 件、肝機能検査異常、多臓器不全及び心不全各 1 件であり、特に高齢者に特異的な傾向は無いものと考えられた。安全性に影響を及ぼす背景別要因を検討した結果、術前心電図異常所見の有無、投与時間、投与量、投与時期、不整脈の種類（心房細動、その他）及び繰返し投与回数により副作用発現率に有意差が認められた。有意差が認められた各項目について検討を行った結果、投与時間が長く、投与量が多くなるにつれ低血圧等の副作用発現率が高くなったが、これは、投与時間が長くなるにつれて投与量が増えることにより、本剤の β 遮断作用による低血圧等の発現率が高くなったものと考えられた。また、繰返し投与回数「2 回以上投与」の患者の副作用発現率が「1 回投与」の患者に比べ有意に高く、「2 回以上投与」の患者で投与量が多くなる傾向が認められた。その他有意差が認められた背景別要因に高齢者特有の要因は認められなかった。高齢者では麻酔時に血圧変動、不整脈、虚血性心疾患が起こりやすいと考えられることから、非高齢者と同様の投与量ではなく、高齢者への投与量の配慮が必要であると考えられた。なお、高齢者への使用については、使用上の注意の「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項に、「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。」等と記載し注意が喚起されている。

有効性解析対象症例として 515 例が収集された。有効率は 97.3% (501/515 例) であり、非高齢者での 98.1% (714/728 例、年齢不明 10 例除く) との間に有意差は認められなかった。

使用成績調査（持続静脈内投与）において、安全性解析対象症例として 139 例が収集された。副作用発現率は 4.3% (6/139 例) であり、非高齢者（65 歳未満）の患者での 3.1% (6/191 例) との間に有意差は認められなかった。発現した副作用は、低血圧等 5 件、徐脈 2 件であった。安全性に影響を及ぼす背景別要因を検討した結果、麻酔維持方法（硬膜外麻酔）、投与時期（麻酔導入時）により副作用発現率に有意差が認められた。麻酔維持方法別の副作用発現率は、「硬膜外麻酔」の患者では、「硬膜外麻酔以外」の患者に比べ低血圧等の発現率が有意に高かったが、高齢者と非高齢者で低血圧等の発現率に有意差はなく、特に高齢者特有の要因は認められなかった。投与時期別の副作用発現率は「麻酔導入時」患者

で「麻酔導入時以外」の患者に比べ有意に高く、「麻酔導入時」の患者では徐脈の発現状況が有意に高かったが、特に高齢者特有の要因は認められなかった。高齢者への投与については、前述の使用成績調査（急速静脈内投与）と同様の理由により既に注意喚起を行っている。

有効性解析対象症例として 122 例が収集された。有効率は 99.2%（121/122 例）であり、非高齢者の 97.2%（173/178 例、年齢不明 1 例除く）との間に有意差は認められなかった。

妊産婦：使用成績調査（急速静脈内投与）において、安全性解析対象症例として 6 例が収集され、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として、5 例が収集され、有効率は 80.0%（4/5 例）であり、妊産婦以外での 97.8%（1,220/1,247 例、妊娠不明 1 例除く）との間に大きな差は認められなかった。

使用成績調査（持続静脈内投与）において、妊産婦の症例は収集されなかった。

肝機能障害を有する患者：使用成績調査（急速静脈内投与）において、安全性解析対象症例として 71 例が収集された。副作用発現率は 2.8%（2/71 例）であり、肝機能障害「無」の患者での 2.5%（37/1,460 例）との間に有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の患者に発現した副作用は、低血圧 2 件であった。有効性解析対象症例として、63 例が収集された。有効率は 95.2%（60/63 例）であり、肝機能障害「無」の患者での 97.9%（1,165/1,190 例）との間に有意差は認められなかった。

使用成績調査（持続静脈内投与）において、安全性解析対象症例として 18 例が収集された。副作用発現率は 11.1%（2/18 例）であり、肝機能障害「無」の患者での 3.5%（11/313 例）との間に有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の患者に発現した主な副作用は、低血圧等 2 件であった。有効性解析対象症例として、17 例が収集された。有効率は 100.0%（17/17 例）であり、肝機能障害「無」の患者での 97.9%（278/284 例）との間に有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：使用成績調査（急速静脈内投与）において、安全性解析対象症例として 58 例が収集された。副作用発現率は 5.2%（3/58 例）であり、腎機能障害「無」の患者での 2.4%（36/1,473 例）との間に有意差は認められなかった。腎機能障害「有」の患者に発現した主な副作用は、低血圧 4 件であった。有効性解析対象症例として、48 例が収集された。有効率は 97.9%（47/48 例）であり、腎機能障害「無」の患者での 97.8%（1,178/1,205 例）との間に有意差は認められなかった。

使用成績調査（持続静脈内投与）において、安全性解析対象症例として 14 例が収集された。副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として、12 例が収集された。有効率は 91.7%（11/12 例）であり、腎機能障害「無」の患者での 98.3%（284/289 例）との間に有意差は認められなかった。

以上より、申請者は現時点で特別な背景を有する患者において、特段の対応が必要な問題は認められなかったと説明し、機構は申請者の説明を了承した。

2-4 重点調査項目（過量投与による副作用の有無）

海外において、国内未承認の高濃度製剤の希釈誤りによる過剰投与で、心停止や心蘇生後の心筋梗塞が発現したとの報告があることから（「5.重大な措置、海外からの情報」参照）、過量投与による副作用発生の有無が重点調査項目として設定された。

2-4-1 使用成績調査（急速静脈内投与）

安全性解析対象症例とされた 1,531 例のうち、用法・用量に基づく投与量を超える症例での副作用発現率は、1.7%(2/117 例)、用法・用量の範囲内の症例では 2.6% (37/1,412 例)であった。なお、医師が過量投与と判断した症例（用法・用量の範囲内の症例含む）15 例のうち、15 例 19 件で副作用が認められ、その内訳は低血圧 12 件、血圧低下 4 件、徐脈 2 件及び心停止 1 件であった。これらのうち、重篤な副作用と判断された徐脈 1 件及び心停止 1 件の症例における投与量は、ともに用法・用量の範囲内であったが、医師により当該患者にとっては過量投与と判定された症例であった。心停止がみられた 1 例は原疾患による脱水（循環血液量の減少）があり、輸液大量負荷にて補正はされていたものの不十分な状態であったため、徐脈から心停止に至った症例であり、高度徐脈がみられた 1 例は一過性に著しい徐脈を呈したが、治療に反応して回復した症例であった。心停止については、使用成績調査以外の症例とともに後述の「3.副作用及び感染症」にて検討する。

2-4-2 使用成績調査（持続静脈内投与）

国内臨床試験では重篤な副作用は認められなかったが、投与速度の上昇に伴う低血圧の発現頻度が増加傾向を示したことを踏まえ、過量投与による副作用発生の有無が重点調査項目として設定された。安全性解析対象症例とされた 331 例のうち、用法・用量に基づく投与速度以内の症例での副作用発現率は 3.9% (12/331 例)であり、用法・用量を超える投与速度の症例では 5.0% (1/20 例)であった。なお、医師が過量投与と判断した症例 4 例のうち、4 例 5 件で副作用が認められ、その内訳は低血圧 2 件、血圧低下 1 件、徐脈 2 件であり、重篤な症例はなかった。

なお、安全性解析対象症例 331 例のうち、投与速度を上げた症例での副作用発現率は 2.3% (1/44 例)であり、投与速度が変更されなかった症例での副作用発現率 4.2% (12/287 例)に比べ高くなかった。

2-5 急速静脈内投与承認時までの国内臨床試験で十分な情報が収集できなかった症例に対する調査

繰返し使用症例：安全性解析対象症例 1,531 例のうち、本剤を繰返し使用した症例は 382 例であり、これらの症例で見られた副作用は 18 例 26 件で、その内訳は低血圧等 20 件、発熱 2 件、気管支分泌増加 3 件、多臓器不全 1 件であったが、「2 回以上投与」の患者には初回投与後かつ 2 回目投与前に副作用が見られた症例も存在するため、初回投与後と 2 回以上投与後（追加投与あり）の症例の副作用発現率を再集計した結果、初回投与後では 1.6%

(25/1,531 例)、2 回以上投与後では 3.7% (14/382 例) で、有意差はみられず「繰返し投与回数」と副作用発現に特別な関連性は見出せなかった。

有効性解析対象症例 1,253 例のうち、本剤を繰返し使用した症例は 301 例で、有効率は 97.0% (292/301 例) であり、繰返し使用されなかった患者の有効率 98.0% (933/952 例) との間に有意差は認められなかった。

洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈症例：安全性解析対象症例 1,531 例のうち、洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈症例は 183 例で、副作用発現率は 3.8% (7/183 例) であり、洞性頻脈症例の副作用発現率 2.4% (32/1,348 例) との間に有意差は認められなかった。洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈症例に発現した主な副作用及び重篤度は、心停止：重篤 1 件、低血圧等（中等度）：非重篤 3 件、低血圧等（重度）：非重篤 5 件であり、転帰はいずれも回復であり、これら症例は全て「心房細動」を有する症例であった。2-1-1 使用成績調査（急速静脈内投与）で述べたように、「心房細動」の患者では低血圧等の発現率が「心房細動以外」の患者に比べ有意に高く、ベースになる心拍出量が低いといった、もともとの患者状態に依存する結果であると考えられた。

有効性解析対象症例 1,253 例のうち、洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈症例は 109 例で、有効率は 94.5% (103/109 例) であり、洞性頻脈症例の有効率 98.1% (1,122/1,144 例) と比較し有意に低かった。洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈症例で無効と判定された 6 例のうち 5 例が心房細動の患者であり、いずれも「心拍数は低下傾向を示すものの心房細動の改善が見られなかった」と判定された。「心房細動」の患者と「心房細動以外」の患者での有効率にも有意な差が認められたが、心房細動はそのままとして心拍数のコントロールが治療の中心となる症例もある（不整脈の診かたと治療、第 5 版、医学書院、92-94、1997）ことから、本剤の有効性に特に問題となる要因ではないと考えられた。

以上より、申請者は、国内臨床試験で十分な情報を収集することができなかった症例に対して、安全性及び有効性に影響を及ぼす要因は認められなかったが、今後も副作用・感染症自発報告等にて同様の報告がないか注意深く情報収集を行うと説明し、機構は以上の説明を了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は、使用成績調査で 7 例 7 件、自発報告で 3 例 6 件、文献・学会報告で 1 例 2 件の計 11 例 15 件であり、発現した副作用は徐脈 5 件、心停止 3 件、低血圧 2 件、脳神経障害、高血圧、ショック、多臓器不全及び肝機能検査異常各 1 件であった。使用上の注意から予測できない副作用は 11 例 17 件であり、このうち重篤な副作用は 7 例 11 件であった。使用上の注意から予測できない重篤な副作用の内訳は、徐脈 5 件、心停止 3 件、脳神経障害、ショック及び多臓器不全各 1 件であり、転帰は、回復 7 件、後遺症 3 件、死亡 1 件であった。申請者は、使用上の注意から予測できない重篤な副作用

について以下のように説明した。多臓器不全で転帰死亡の 1 例 1 件は、左大腿骨頸部骨折のため骨接合術を行った症例で、術中の麻酔経過に特記すべき事項はなく、本剤は手術終了前に洞性頻脈治療目的で使用されたのみで無事手術は終了されている。報告医によると「臨床経過からは、術後の消化管出血や腸間膜動脈閉塞症などによる循環血液量の低下と多臓器不全が最も疑われたが確定診断には至らなかった。死亡後の肝臓針生検の結果で肝障害を認めたが、特異的な所見ではなく、一次的な肝障害か二次的な肝障害かは不明であった。一次的な薬剤性肝障害も否定はできなかったために、麻酔薬やブレビブロックなどの術中使用薬剤も原因として挙げられたが、術中や術直後の経過から判断すると、可能性はきわめて低いと考える。」としており、本剤との関連性は低いと考えられる。脳神経障害、ショックについても、頭部外傷後整復術の同一症例で、症状発生直前に投与したリドカインによるアナフィラキシーショックや頭部外傷後の脳内出血、静脈心腔内血栓による梗塞等が原因と考えられ本剤が関連した可能性が低い症例であった。徐脈は 4 例 5 件が報告された。いずれも用法・用量の範囲内であり、1 例目は、うつ病に対する無けいれん通電療法時の頻脈予防のために使用された症例（適応外使用）であるが、用法・用量の半量投与で徐脈が発生し、8 日後にも同じ用法・用量で本剤を投与したところ、再度徐脈が発生している。当該施設では他の患者にも本剤を投与しているが本症例以外に同様の症例を経験していないとしている。2 例目は、術中の洞性頻脈のため本剤投与 1～2 分後に高度徐脈が発生した症例で、発症時点では併用薬は使用していない。3、4 例目は、それぞれネオスチグミン（抗コリンエステラーゼ）投与による副交感神経興奮、リドカインによるアナフィラキシーショックが疑われる症例であった。心停止は 3 例 3 件が報告された。1、2 例目は、それぞれ手術中の腸管牽引、ネオスチグミン投与による副交感神経興奮が主因と考えられた。3 例目は胃潰瘍穿孔による大網充填術施行症例で、心房細動のため本剤 20mg 投与 3 分後（術終了後）に心停止が発生した症例で、本剤投与との関連は否定できないものの、患者の年齢（75 歳）、脱水状態も関連したものと推察される。徐脈については使用上の注意の「その他の副作用」の項に「徐脈」及び「過量投与」の項に「過度の徐脈」として、心停止については「重大な副作用」の項に「心不全、房室ブロック」及び「過量投与」の項に「心不全」として、それぞれ記載しているものの、本剤の用法・用量の範囲内においても、本剤によると疑われる高度徐脈に至っている症例が報告されており、さらに前述のように他の要因が主因と考えられるものの本剤も発現に関与したと疑われる症例が報告されていることを勘案し、再審査申請後の平成 23 年 8 月に使用上の注意の「重大な副作用」の項に「心停止、高度徐脈（1%未満）：このような症状があらわれることがあるので、異常があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」と追加記載し、さらなる注意喚起を行ったことから新たな対応の必要は無いと考えると申請者は説明した。

なお、再審査期間中に収集された感染症症例はなかった。

機構は、以上の説明を了承した。

4. 相互作用

麻酔前投与薬、導入時使用薬（導入麻酔薬、導入筋弛緩薬）、維持時使用薬（維持麻酔薬、維持筋弛緩薬）及びそれ以外の併用医薬品（生物学的製剤、循環器用薬、ホルモン剤等）との相互作用について検討を行ったところ、使用成績調査（急速静脈内投与）の安全性解析対象症例 1,531 例及び使用成績調査（持続静脈内投与）の安全性解析対象症例 331 例で特に問題点は認められなかったと申請者は説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点で特段の対応が必要な問題はないと判断した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本薬は、平成 22 年 12 月時点で、米国、欧州諸国等、53 カ国で承認・販売され、本邦と同様の手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急措置の適応で米国、英国、ドイツ、フランスで承認・販売されている。

再審査期間中、本剤と同規格の製剤において、国内外で緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は行われていない。なお、米国において国内未承認の高濃度製剤の希釈を誤って使用した結果投与過誤による医療事故が発生し、高濃度製剤の販売中止措置がとられている。

6. 研究報告

再審査期間中、本剤の安全性に関する研究報告及び有効性に影響を及ぼす研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ－1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。