

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

短時間作用型 β_1 遮断剤
ブレビブロック[®]注 100mg
BREVIBLOC[®] inj. 100mg
(エスマロール塩酸塩製剤)

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 バイアル（10mL）中 エスマロール塩酸塩 100mg
一般名	和名：エスマロール塩酸塩（JAN） 洋名：esmolol hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2002年10月8日 薬価基準収載年月日：2002年12月6日 発売年月日：2002年12月10日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 丸石製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	丸石製薬株式会社 学術情報部 TEL 0120-014-561 FAX 06-6965-0900 医薬関係者向けホームページ http://www.maruishi-pharm.co.jp/med2/

本 IF は 2016 年 7 月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	1
1. 販売名	1
2. 一般名	1
3. 構造式又は示性式	1
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	2
1. 物理化学的性質	2
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 注射剤の調製法	4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
5. 製剤の各種条件下における安定性	4
6. 溶解後の安定性	5
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
8. 生物学的試験法	5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
10. 製剤中の有効成分の定量法	5
11. 力価	5
12. 混入する可能性のある夾雑物	5
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5
14. その他	5
V. 治療に関する項目	5
1. 効能又は効果	5
2. 用法及び用量	5
3. 臨床成績	6
VI. 薬効薬理に関する項目	9
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 薬理作用	9
VII. 薬物動態に関する項目	10
1. 血中濃度の推移・測定法	10
2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 吸収	13
4. 分布	13
5. 代謝	13
6. 排泄	14
7. トランスポーターに関する情報	14
8. 透析等による除去率	14
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15
1. 警告内容とその理由	15
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
5. 慎重投与内容とその理由	15
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16

7. 相互作用	18
8. 副作用	19
9. 高齢者への投与	21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	21
14. 適用上の注意	22
15. その他の注意	22
16. その他	22
IX. 非臨床試験に関する項目	22
1. 薬理試験	22
2. 毒性試験	23
X. 管理的事項に関する項目	25
1. 規制区分	25
2. 有効期間又は使用期限	25
3. 貯法・保存条件	25
4. 薬剤取扱い上の注意点	25
5. 承認条件等	25
6. 包装	25
7. 容器の材質	25
8. 同一成分・同効薬	25
9. 国際誕生年月日	25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
11. 薬価基準収載年月日	25
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	25
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
14. 再審査期間	26
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
16. 各種コード	26
17. 保険給付上の注意	26
XI. 文献	26
1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	27
XII. 参考資料	28
1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	29
XIII. 備考	29
その他の関連資料	29

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブレビブロック注は 1980 年 American Critical Care 社（現 Bristol Myers Squibb 社）で開発され、1986 年に米国 FDA で承認された短時間作用性の β 遮断剤で、 β_1 選択性 (β_1/β_2 比) が 44.7 と、プロプラノロール塩酸塩やメトプロロール酒石酸塩よりも心臓選択性が高い注射剤である (*in vitro*, (モルモット))¹⁾。有効成分のエスマロール塩酸塩は、その構造式にエステル基を有し、血球中のエステラーゼにより速やかに加水分解される²⁾ ため、ヒトにおける 1mg/kg 単回静脈内投与（急速静脈内投与）時の半減期は 3.6 分³⁾ で、100 及び 200 μ g/kg/分 60 分間持続静脈内投与時の半減期は 8.27 分⁴⁾ である。

すでに海外では欧米各国を中心に 42 カ国で発売されており、我が国では 1994 年に開発を始め、2002 年 10 月に承認を取得し、2008 年 3 月に「急速静脈内投与後の持続静脈内投与」の用法・用量が追加された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・短時間作用型の β 遮断剤で、血中からの消失が速やかである。
- ・ β_1/β_2 比が 44.7 と心臓選択性が高い注射剤である。 [*in vitro*, (モルモット)]¹⁾
- ・血球中のエステラーゼで速やかに代謝される。
- ・手術時に単回静脈内投与（急速静脈内投与）及び持続静脈内投与が可能で、希釈の必要はない。
- ・国内の急速静脈内投与臨床試験成績における副作用の発現率は 18.9% (243 例中 46 例) で、その主な副作用は、低血圧 (18.5%) であり、その他、ST 低下、徐脈及び心室性期外収縮 (各 0.4%) が認められた [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ける副作用の発現率は 57.5% (40 例中 23 例) で、その主な副作用は、低血圧 20 例 (50.0%) であり、その他、徐脈 (10.0%)、ST 低下及び QTc 延長 (各 2.5%) が認められた [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]。

また、海外の報告に基づく重大な副作用として、心不全、痙攣発作、血栓性静脈炎 (各頻度不明*注)、末梢性虚血、房室ブロック、気管支痙攣、呼吸困難、喘鳴、肺水腫 (各 1%未満) があらわれることがある。

*注：海外において認められている副作用のため頻度不明

II. 名称に関する項目

1. 販売名

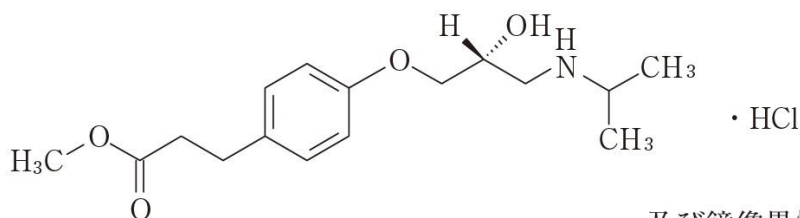
- (1) 和名 ブレビブロック注 100mg
- (2) 洋名 BREVIBLOC inj. 100mg
- (3) 名称の由来 brevi- (短い) + beta-blocker (β 遮断剤) より命名

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) エスマロール塩酸塩 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) esmolol hydrochloride (JAN)、esmolol (r-INN)
- (3) ステム -olol

アリールオキシアミノアルコール構造を持つアドレナリン β 受容体拮抗薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₂₅NO₄・HCl

分子量：331.83

5. 化学名（命名法）

(±)・methyl 3 {・ 4 [- 2-hydroxy-3 (- isopropylamino) propoxy] phenyl} propanoate
monohydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：MR5H3

7. CAS 登録番号

81161-17-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末又は塊で、においはない。

(2) 溶解性

水又はメタノールに極めて溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール (99.5) に溶けやすい。

溶 媒	本品1gを溶かすのに必要な溶媒の量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	0.4~0.6	極めて溶けやすい
メタノール	0.8	極めて溶けやすい
アセトニトリル	8	溶けやすい
エタノール (99.5)	4	溶けやすい

また、溶解度の pH への依存性は認められず、いずれの pH に対しても極めて溶けやすかった。

(3) 吸湿性

25°Cにおいて 51%RH 及び 75%RH では吸湿性は認められず、93%RH で吸湿性が認められた。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 92°C

(5) 酸塩基解離定数

第二級アミンを有することを示す pKa=9.5 が確認された（滴定法）。

(6) 分配係数

0.063 (pH5.9、n-オクタノール/緩衝液)

0.32 (pH6.8、n-オクタノール/緩衝液)

4.2 (pH7.8、n-オクタノール/緩衝液)

(7) その他の主な示性値

pH：エスモロール塩酸塩の水溶液（1→4）の pH は 3.8~5.0 である。

吸光度：エスモロール塩酸塩の水溶液（3→20000）の紫外線スペクトルは 274 及び 281nm 付近に吸収極大を示す。また、各々の極大吸収波長におけるモル吸光係数は約 1.39×10^3 及び 1.14×10^3 であった。（紫外吸収スペクトル）

旋光度：エスモロール塩酸塩の水溶液（1→200）の旋光性は 0.0° であり、旋光性は認められなかった。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

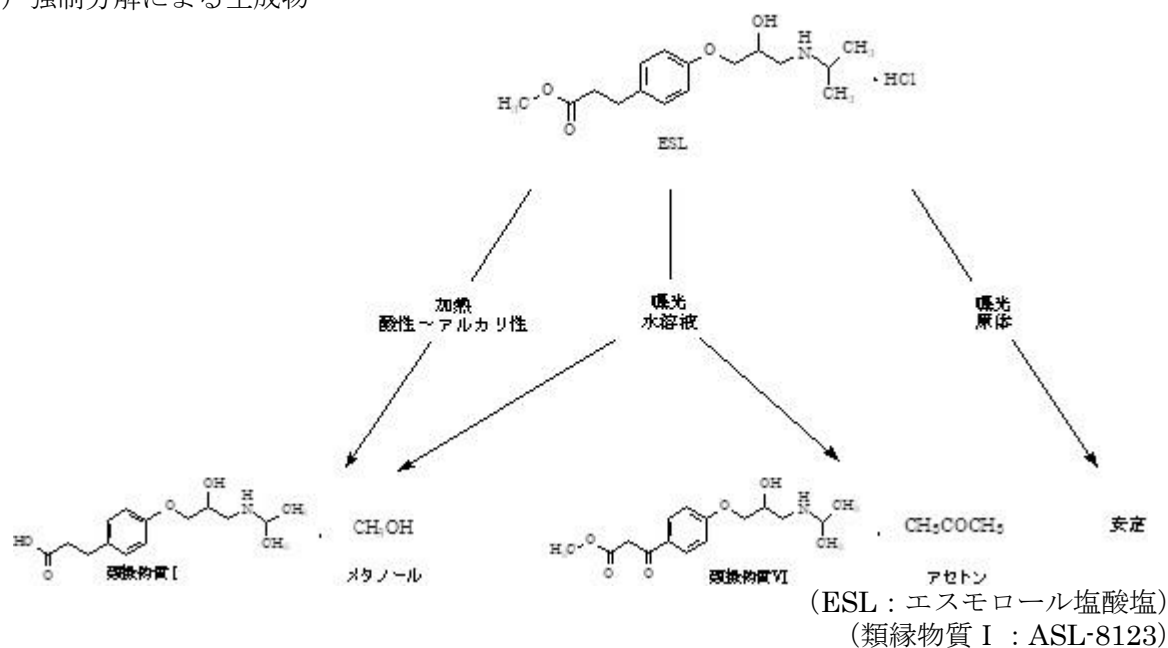
試験	保存形態	保存条件	保存期間	試験結果	
長期保存試験	ポリエチレン袋 (密閉) / ミニチュアファイバードラム	25°C・60%RH 暗所	24,36 ヵ月*注	ほとんど変化なし	
加速試験		40°C・75%RH 暗所	6 ヵ月	ほとんど変化なし	
苛酷試験	温度・湿度	無色ガラス瓶 (密栓)	50°C・75%RH 暗所	6 週	ほとんど変化なし
		無色ガラス瓶 (開栓)	50°C・75%RH 暗所	6 週	吸湿による潮解、pH の低下、類縁物質の増加、含量の低下が認められた。
	60°C・75%RH 暗所		3 週	上記条件と同じ測定項目で経時変化を示したが、その程度は50°C, 75%RH, 開栓の場合よりも大きいことが認められた。	
	光	無色ガラスシャーレ (開放)	25°C D65 ランプ 1200lux	6 週	ほとんど変化なし

*注：申請時、海外データの1ロットは36ヵ月、2ロットは24ヵ月、
当社データの3ロットは36ヵ月

認められた類縁物質のほとんどはエスモロール塩酸塩の代謝物 (ASL - 8123) であった。

RH：相対湿度

(2) 強制分解による生成物



3. 有効成分の確認試験法

- (1) 沈殿反応 (第二級アミンのライネック塩による確認試験)
- (2) 日局一般試験法 吸光度測定法
- (3) 日局一般試験法 赤外吸収スペクトル測定法
- (4) 日局一般試験法 塩化物の定性反応

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別、外観及び性状
無色～微黄色澄明の静脈内水性注射剤で、無色バイアル入りである。
- (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等
pH : 4.5～5.5
浸透圧比 : 約 0.4 (生理食塩液に対する比)
- (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類
なし

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分 (活性成分) の含量
1 バイアル (10mL) 中 エスモロール塩酸塩 100mg 含有
- (2) 添加物
1 バイアル (10mL) 中 酢酸ナトリウム水和物 28mg、氷酢酸 5.46mg、pH 調整剤
- (3) 電解質の濃度
Na 20.6mEq/L
Cl 30.1mEq/L
- (4) 添付溶解液の組成及び容量
該当しない
- (5) その他
該当しない

3. 注射剤の調製法

該当資料なし

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存形態	保存条件	保存期間	試験結果	
長期保存試験	無色バイアル (密栓、倒立) /紙箱	25℃・60%RH 暗所	24 ヶ月	類縁物質の増加及びメタノールのわずかな増加、含量の低下 (規格内) が認められた。	
加速試験	無色バイアル (密栓、倒立) /紙箱	30℃・60%RH 暗所	12 ヶ月	類縁物質の増加及びメタノールのわずかな増加、含量の低下 (規格内) が認められた。	
	無色バイアル (密栓、倒立) /紙箱	40℃・75%RH 暗所	6 ヶ月	類縁物質及びメタノールの増加、含量の低下が認められた。	
苛酷試験	温度・湿度	無色バイアル (密栓、倒立) /紙箱	50℃・75%RH 暗所	3 ヶ月	pH の低下、類縁物質及びメタノールの増加、含量の低下が認められた。
		無色バイアル (密栓、倒立) /紙箱	60℃・75%RH 暗所	3 ヶ月	50℃, 75%RH の場合と同じ測定項目で経時変化を示し、その程度は 50℃, 75%RH よりも大きいことが認められた。
		無色バイアル (密栓、倒立) /紙箱	50℃・8%RH 暗所	3 ヶ月	上記 2 条件と同じ測定項目で経時変化を示したが、その程度は 50℃, 75%RH の場合とほぼ同様であった。
	光	無色バイアル (密栓、横倒し)	25℃ D65 ランプ 1200lux	6 週	類縁物質のわずかな増加が認められたのみで、含量の低下は認められなかった。

認められた類縁物質のほとんどはエスモロール塩酸塩の代謝物 (ASL - 8123) であった。

RH : 相対湿度

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

日局一般試験法 エンドトキシン試験法

日局一般試験法 無菌試験法（メンブランフィルター法）

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 沈殿反応（第二級アミンのライネック塩による確認試験）

(2) 日局一般試験法 吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当資料なし

12. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質（類縁物質Ⅰ（ASL-8123）、Ⅱ（ACC-9675）、Ⅲ（ACC-9780）、Ⅳ（ACC-9245）、Ⅴ（ACC-9781）及びⅥ）、メタノール、アセトン

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置（1）」の項参照）。

（理由）洞性頻脈は、その原因検索及びその除去が重要であり、本剤の効果が心拍数の減少であることを踏まえて、本剤を容易に投与せず緊急処置として必要に応じて使用する必要があることから設定した。

2. 用法及び用量

通常、成人には1回 0.1mL/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。

引き続き持続投与を行う場合は、0.9mL/kg/時（150 μ g/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・用量に関連する使用上の注意】

(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 150 μ g/kg/分を超える速度に増量することによる有効性の増

強は証明されておらず、国内臨床試験において、本剤 300 μ g/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。

(理由)

- (1) 本剤は単回頻回投与の安全性を確認する十分な臨床試験は行われていない。5 分間隔の単回頻回投与のシミュレーションにおいては、未変化体の血中濃度の蓄積は認められず、蓄積が認められた代謝物の血中濃度は海外で実施された高用量持続投与の血中濃度の 1/4 以下であり、シミュレーションであることを考慮しても安全性に特に問題はないものと考えられた。しかしながら、極度に短い投与間隔で再投与される可能性は否定できないため、投与間隔は 5 分以上あけることとした。
- (2) 褐色細胞腫の患者では、内因性カテコールアミンが過剰状態であり、 β 遮断剤を投与することにより血管系 α 受容体刺激効果を相対的に増加させるおそれがあるため⁵⁾、未治療の褐色細胞腫の患者に対して本剤が投与されないように設定した。また、褐色細胞腫未治療の褐色細胞腫の患者に β 遮断薬 (アテノロール) を投与したところ、血圧が 240/160mmHg に上昇したとの報告がある⁶⁾。
- (3) 臨床試験結果を踏まえて、持続静脈内投与における注意点を記載した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

臨床成績⁷⁻¹²⁾

急速静脈内投与における有効性評価として、国内延べ 40 施設、総計 247 例を対象に、手術時での頻脈処置を目的とした二重盲験比較試験を含む臨床試験を実施し、有効性評価が行われた 235 例 (洞性頻脈 234 例、心房細動 1 例) の有効率 (15%以上の徐拍化) は 88.1% であり、うち、心房細動 1 例の徐拍率は 22.0%であった。また、国内臨床試験中 9 例においては 20 分~34 分の投与間隔で再発した頻脈に対して再投与され、有効率は 2 回目投与で 88.9% (8/9)、3 回目投与で 100% (3/3)、4 回目投与で 100% (1/1) であった。

国内 5 施設、40 例を対象に、急速静脈内投与後に引き続き持続投与を行う臨床実験を実施し、有効性評価が行われた 30 例 (洞性頻脈 21 例、心房細動 8 例、心房粗動 1 例) の有効率は 83.3%であった。

投与方法	有効率 (%) (15%以上の徐拍化)
急速静脈内投与	88.1 (207/235)
持続静脈内投与	83.3 (25/30)

(3) 臨床薬理試験⁴⁾

健康成人男子を対象として、1 時間の持続静脈内投与試験 (25、50、100、200 μ g/kg/分: 各投与群 6 例)、急速静脈内投与試験 (0.25、0.5、1mg/kg: 各投与群 6 例) 及び自転車エルゴメータを用いた運動負荷試験 (200 μ g/kg/分: 6 例) をそれぞれ実施した。その結果、本薬との因果関係の否定できない自覚症状・他覚所見は持続静脈内投与試験にのみ認められ、急速静脈内投与試験及び運動負荷試験では認められなかった。症状は 25 μ g/kg/分投与時に軽度の倦怠感 (1 例)、50 μ g/kg/分投与時に軽度の頭重感 (1 例)、200 μ g/kg/分投与時に軽度の顔面のほてり (1 例)、薬液の血管外への漏出によると考え

られる中等度の前腕部の腫脹、痛み及び腕の腫脹に伴う軽度の無感覚 (1 例) が認められたが、投与を中止した被験者はなかった。また、心拍数、血圧、心電図及び心エコー図には著変はなく、臨床検査及び眼底検査にも本薬に起因した異常は認められず、持続静脈内投与では 200 μ g/kg/分 \times 1 時間、急速静脈内投与では 1mg/kg までの忍容性が確認された。

200 μ g/kg/分持続静脈内投与中の運動負荷試験では、75W 負荷時の心拍数増加率は負荷直前に対して生理食塩液投与中 (コントロール) では 86.8%、本薬投与中では 64.4%と明らかに心拍数増加率が少なかった。

注) 承認されている用法・用量

通常、成人には 1 回 0.1mL/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。

引き続き持続投与を行う場合は、0.9mL/kg/時 (150 μ g/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。

(4) 探索的試験⁷⁾

手術及び麻酔時の洞性頻脈を対象として、用量反応の予備的検討を行った。

手術及び麻酔時の洞性頻脈 (麻酔導入後安定時より 15%以上増加し、心拍数として 100 拍/分

以上)を対象とした試験では、28例の手術患者に対して本薬の0.25、0.5及び1mg/kgを急速静脈内投与した。各投与群における心拍数減少率(投与直前値に対する観察期間中における最大心拍数変動量の%、以下同様)は0.25mg/kg群が22.0±11.0%(平均値±標準偏差、以下同様)、0.5mg/kg群が26.4±5.0%及び1mg/kg群が30.0±5.8%であり、高用量ほど心拍数減少率は大きくなる傾向が認められた。心拍数減少率判定時間は、0.25mg/kg群、0.5mg/kg群及び1mg/kg群のそれぞれで投与終了後3.9±4.9分、2.3±1.2分、2.1±0.9分であり最大心拍数減少効果の発現はほとんどの症例で投与終了後早期にみられた。頻脈改善率(心拍数減少率15%以上を示した症例の割合、以下同様)は、0.25mg/kg群、0.5mg/kg群及び1mg/kg群のそれぞれで57.1%、100%及び100%であり、0.5mg/kg以上の全例で臨床的に有効とされる心拍数減少効果が得られた。副作用は軽度から中等度の低血圧(平均血圧60mmHg未満または昇圧処置を実施、以下同様)が0.25mg/kg群で30.0%(3/10例)、0.5mg/kg群で0%(0/9例)及び1mg/kg群で25.0%(2/8例)、全体では18.5%(5/27例)に認められた。副作用を含め有害事象には重篤なものはなかった。

注)承認されている効能・効果

手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置

注)承認されている用法・用量

通常、成人には1回0.1mL/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。

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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

<単回静脈内投与(急速静脈内投与)⁸⁾>

手術及び麻酔時の心室性を除く頻脈(麻酔導入後安定時より15%以上増加し、心拍数として100拍/分以上)の処置における用量反応性の検証を目的に122例の手術患者を対象として、プラセボ、0.25、0.5及び1mg/kgの4用量比較二重盲検試験を実施した。各投与群の症例数はそれぞれ30例、32例、31例、29例の計122例であった。解析対象例121例について、プラセボ、0.25、0.5及び1mg/kg群の心拍数減少率はそれぞれ4.3±11.1%、20.7±8.0%、23.4±6.1%及び26.7±6.4%であり、本薬群間で投与量に応じた心拍数減少効果の増大が認められた。頻脈改善率はそれぞれ16.7%、75.0%、86.7%及び96.6%であり、心拍数減少率と同様に投与量に応じ改善率は高まった。投与直前に対する投与終了後5分のRate pressure product(以下RPP)減少率はプラセボ群で5.3±22.6%であったのに対し、0.25、0.5及び1mg/kgの各投与群では27.0±17.0%、28.2±16.3%及び33.1±12.9%と明らかに本薬群で減少率が大きかった。副作用発現率は0.25、0.5及び1mg/kg群でそれぞれ21.9%(低血圧:7/32例、ST低下:1/32例)、20.7%(低血圧:6/29例)及び24.1%(低血圧:6/29例、心室性期外収縮:1/29例、徐脈:1/29例)であった。症状は低血圧が最も多かったが用量に応じた発現率の増加はなく、また発現した副作用に重篤な症状を示すものはなかった。以上の成績より、本薬は手術及び麻酔時における頻脈において心拍数減少効果は用量に応じて増大し、副作用発現率には用量に応じた増加はなかった。従って、これら成績とともに、手術及び麻酔時における頻脈処置では効果の確実性が要求されることを考慮し、適切な臨床用量は1mg/kgが妥当であると考えられた。

<持続静脈内投与⁹⁾>

40例の手術患者を対象として、手術時の上室性頻脈性不整脈に対する急速静脈内投与後の持続用量について検討を行うとともに、当該用法・用量における有効性及び安全性について検討した。本薬を30秒間かけて1mg/kg急速静脈内投与した後、引き続いて150µg/kg/分で投与する群<I群>又は300µg/kg/分で投与する群<II群>の2群に分けて持続静脈内投与を開始し、投与速度を適宜調節しながら60分間持続静脈内投与した。安定時における心拍数減少率は、I群で35.89±9.06%、II群で31.53±13.93%で、I群及びII群ともに持続静脈内投与開始後5分には減少し、持続静脈内投与開始後60分まで減少は維持され、投与終了後15分には麻酔導入後安定時の心拍数に回復した。臨床効果(15%以上の心拍数減少)を維持するための主維持投与速度は、I群では140.7±36.9µg/kg/分、II群では258.9±94.8µg/kg/分であった。有効率(有効(15%以上の心拍数減少)以上を示した症例の割合)はI群が82.4%、II群では84.6%で、両群ともほぼ同様であった。57.5%(23/40例)に副作用が認められ、副作用発現率はI群で52.4%(11/21例)、II群で63.2%(12/19例)であった。主な副作用として、低血圧が50.0%(20/40例)発現し、II群の低血圧の発現率(63.2%)はI群(38.1%)よりも高かった。その他、I群で徐脈が9.5%(2/21例)、QTc延長が4.8%(1/21例)、II群で徐脈が10.5%

(2/19 例)、ST 低下が 5.3% (1/19 例) に認められた。収縮期、拡張期血圧は、本薬の持続静脈内投与により低下し、I 群に比して II 群で低下する傾向がみられたが、投与終了後 30 分にはほぼ回復した。以上の成績より、本薬の急速静脈内投与後、引き続き持続投与を行う場合は、150 μ g/kg/分の投与速度で持続静脈内投与を開始し、心拍数、血圧等の変化に十分注意しながら必要に応じて 300 μ g/kg/分を上限とし、適宜投与速度を調節して持続投与を行うのが適切であると考えられた。

注) 承認されている効能・効果

手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置

注) 承認されている用法・用量

通常、成人には 1 回 0.1mL/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。引き続き持続投与を行う場合は、0.9mL/kg/時 (150 μ g/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。

2) 比較試験¹⁰⁾

手術及び麻酔時の洞性頻脈及び上室性頻脈(麻酔導入後安定時より 15%以上増加し、心拍数として 100 拍/分以上)の処置における本薬の有効性の検証を目的にプラセボを対照薬として、二重盲検群間比較試験を実施した。心拍数減少率は、プラセボ群で 8.2 \pm 13.0%、本薬群で 26.4 \pm 7.7%であり、本薬群の心拍数減少率はプラセボ群に比較して有意に優れていた。頻脈改善率はプラセボ群が 28.6%、本薬群が 100%であり、心拍数減少率と同様に本薬群が有意に優れていた。投与直前値に対する投与終了後 5 分の RPP 減少率はプラセボ群が 16.7 \pm 14.8%、本薬群では 34.1 \pm 12.3%であり、本薬群はプラセボ群に比較して RPP の有意な減少を認めた。副作用発現率はプラセボ群が 7.1% (1/14 例)、本薬群が不能例*を除いた場合で 16.7% (2/12 例)、判定不能例を含めた場合 15.4% (2/13 例)であり発現率では本薬群が高かったが、その差は有意ではなかった。副作用の症状は軽度から中等度の低血圧のみであり重篤なものはなかった。

*：血圧値の多時期観測不備により血圧に関する安全性データが得られなかったため、副作用の有無を判定不能とした。

注) 承認されている効能・効果

手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置

注) 承認されている用法・用量

通常、成人には 1 回 0.1mL/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。引き続き持続投与を行う場合は、0.9mL/kg/時 (150 μ g/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。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験^{11,12)}

手術及び麻酔時の洞性頻脈及び上室性頻脈(麻酔導入後安定時より 15%以上増加し、心拍数として 100 拍/分以上)の処置における本薬の 1mg/kg 投与時の安全性(特に低血圧発現率)を検討した。なお本試験では実際の臨床の現場での使用方法も考慮して、同一手術内に更なる手術侵襲により再度発現した頻脈に対しても投与が可能なデザインとした。組み入れられた症例数は 92 例であり、副作用発現率は 17.4% (16/92 例)、その症状は低血圧のみで重篤なものはなかった。また低血圧の発現率及び血圧の低下率はこれまでの試験と同様であった。複数回投与を行った症例は 9 例であり、2 回投与が 6 例 (6.5%)、3 回投与が 2 例 (2.2%)、4 回投与が 1 例 (1.1%)であった。複数回投与の行われた症例に副作用は認められなかった。心拍数減少率は 1 回目投与時が 26.9 \pm 9.3% (n=91)、2 回目投与時が 20.3 \pm 4.4% (n=9)、3 回目投与時が 24.4 \pm 3.1% (n=3)、4 回目投与時が 26.1% (n=1)と複数回投与の場合もほぼ安定した心拍数減少効果を示した。

また、頻脈による心筋虚血発現のリスクが通常の手術患者より高い患者集団である冠動脈バイパス術施行患者を対象として、本剤の 1mg/kg の用量における安全性(特に低血圧発生率)を検討した。本試験での頻脈レベルは他の試験(100 拍/分以上)と異なり、安全性及び海外での試験を参考に 80 拍/分以上とした。本試験に組み入れられた症例は 20 例であった。副作用発現率は 15% (3/20 例)、症状は低血圧のみであり程度は軽度から中等度で、重篤なものはなかった。血圧の低下率は他の試験とほぼ同様であったが、心拍数減少率は 17.9 \pm 7.2%と他の試験に比較して弱かった。

注) 承認されている効能・効果

手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置

注) 承認されている用法・用量

通常、成人には1回0.1mL/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。

引き続き持続投与を行う場合は、0.9mL/kg/時(150 μ g/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。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

「V. 3. (5) 検証的試験 1) 無作為化平行用量反応試験〈持続静脈内投与〉」の項参照

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プロプラノロール塩酸塩、ランジオロール塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：交感神経 β 受容体

作用機序^{13,14)}：

エスモロール塩酸塩は主に心臓に存在する β_1 受容体に対して競合的に拮抗する心臓選択性 β 遮断剤である。

β_1 受容体遮断作用により電気生理学的に洞結節と房室結合部の伝導路に作用し、洞調律の周期と洞結節の回復時間を延長することにより、交感神経終末及び副腎髄質より遊離されるノルアドレナリン及びアドレナリンによる心拍数増加作用に拮抗することで抗不整脈作用を発現する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) β 受容体遮断作用¹⁾

モルモット摘出右心房(β_1 受容体標本)及び摘出気管(β_2 受容体標本)並びにラット心臓粗膜標本(β_1 受容体標本)及び肺粗膜標本(β_2 受容体標本)を用いて、エスモロール塩酸塩の β 遮断作用の選択性を検討した結果、モルモット標本及びラット標本のそれぞれの β_1/β_2 比は44.67(pA₂値として β_1 、 β_2 それぞれ6.82、5.18)及び2.23(Ki値として β_1 、 β_2 それぞれ5.17、11.50 μ M)であり、 β_1 受容体選択性を示した。また、プロプラノロール塩酸塩ではそれぞれの β_1/β_2 比は0.29(pA₂値として β_1 、 β_2 それぞれ8.85、9.38)及び0.37(Ki値として β_1 、 β_2 それぞれ4.03、1.47nM)、メトプロロール酒石酸塩では12.64(pA₂値として β_1 、 β_2 それぞれ8.04、6.93)及び1.07(Ki値として β_1 、 β_2 それぞれ1.04、1.11 μ M)であった。

ペントバルビタール麻酔下のイヌを用いたイソプロテレノールによる心拍数増加作用及び右心室収縮力増加に対して、エスモロール塩酸塩は抑制作用を示し(β 受容体遮断作用)、30~300 μ g/kg/分の持続静脈内投与した時のそれぞれのpA₂値は7.19 \pm 0.03及び7.46 \pm 0.10であった。また、10~100 μ g/kg/分での持続静脈内投与と中止後にイソプロテレノールによる心拍数増加作用の抑制から50%回復するのに要した時間は、エスモロール塩酸塩では11.3~11.8分であり、プロプラノロール塩酸塩では60分以上であった。

2) 抗不整脈作用^{1,15)}

エスモロール塩酸塩はイヌにおけるイソプロテレノール投与または右星状節感神経節後神経の電気刺激による心拍数増加を抑制し、50%抑制用量はそれぞれ35.6 \pm 4.5 μ g/kg/分及び249 μ g/kgであった。またハロタン-アドレナリン投与による心拍数増加及び不整脈に対し、0.01及び0.1mg/kgの急速静脈内投与、1及び10 μ g/kg/分の持続静脈内投与により有意な抑制作用を示した。

3) 内因性交感神経刺激作用(ISA: intrinsic sympathomimetic activity)¹⁾

エスモロール塩酸塩は3 \times 10⁻⁸~1 \times 10⁻⁵Mでモルモット摘出右心房の拍動数を増加(3 \times 10⁻⁶Mで最大102.4%)させたことから、ISAを有すると考えられた。

4) 膜安定化作用(MSA: membrane stabilizing activity)¹⁾

エスモロール塩酸塩はモルモット角膜反射を5%以上の濃度で消失させたことから、MSAを有すると考えられた。

5) d-及びl-エスモロール塩酸塩の β 受容体遮断作用^{1,16)}

エスモロール塩酸塩はラセミ体であり、等量のd-エスモロール塩酸塩、l-エスモロール塩酸

塩が含まれている。

モルモット摘出右心房標本において、ラセミ体、d-及びl-体は同程度の $\beta 1$ 受容体遮断作用を示したが、気管標本ではd-体はほとんど $\beta 2$ 受容体遮断作用を示さず、ラセミ体とl-体は同程度の $\beta 2$ 受容体遮断作用を示した。

なお、ラットにd-エスマロール塩酸塩及びl-エスマロール塩酸塩 10mg/kg を静脈内投与した時、心拍数はd-エスマロール塩酸塩が最大 72 拍/分、l-エスマロール塩酸塩では最大 87 拍/分に減少し、ほとんど差は認められなかった。

6) その他の作用

① 心行動態に対する作用^{17,18)}

無麻酔イヌでは、エスマロール塩酸塩は 0.3、1 及び 3mg/kg の急速静脈内投与により呼吸数、血圧及び心拍数に対し作用を示さなかった。0.3mg/kg 以上で血漿中ドパミン濃度の減少、3mg/kg で心電図 PR 時間の延長作用を示した。

セボフルラン麻酔イヌでは、エスマロール塩酸塩は 0.3mg/kg 以上で血圧、心拍数及び大腿動脈血流量の低下作用、1mg/kg 以上で腎動脈及び胸部大動脈血流量の減少作用、3mg/kg で心電図 PR 時間の延長及び QTc の短縮作用を示した。プロポフォル麻酔イヌでは、エスマロール塩酸塩は 1mg/kg で心拍数、大臍動脈及び胸部大動脈血流量の減少作用、全身血管抵抗の上昇及び心電図 PR 時間の延長作用を示した。NLA 麻酔イヌでは、エスマロール塩酸塩は 1mg/kg で心拍数の減少、大臍動脈及び胸部大動脈血流量の減少作用、心電図 PR 及び QT 時間の延長作用を示した。

エスマロール塩酸塩の全血中濃度は速やかに低下し、無麻酔イヌでは 3mg/kg で投与後 10 分以内、セボフルラン麻酔イヌでは 3mg/kg で投与後 30 分以内、プロポフォル及び NLA 麻酔イヌでは 1mg/kg で投与後 10 分以内に全血中から消失した。

② 糖・脂質代謝及びレニン活性に及ぼす影響¹⁹⁾

ペントバルビタール麻酔イヌではエスマロール塩酸塩及びプロプラノロール塩酸塩の急速静脈内投与により心拍数、拡張期血圧は変化せず、糖・脂質代謝及びレニン分泌も変化しなかった。ペントバルビタール麻酔イヌにおけるイソプロテレノール負荷による心拍数の上昇及び拡張期血圧の低下に対し、エスマロール塩酸塩は心拍数の上昇を抑制し、プロプラノロール塩酸塩は心拍数の上昇、拡張期血圧の低下を抑制した。両薬物は糖・脂質代謝及びレニン活性を変化させなかった。

③ 実験的心筋梗塞モデルに対する作用²⁰⁾

ペントバルビタール麻酔イヌの冠動脈閉塞一灌流による心筋梗塞モデルにおいて、エスマロール塩酸塩の 1 及び 3mg/kg の反復急速静脈内投与による梗塞率（虚血域に対する梗塞域の割合）はそれぞれ $18.8 \pm 7.4\%$ 及び $12.4 \pm 3.2\%$ で、生理食塩液投与群 ($42.1 \pm 5.9\%$) より有意に低値であった。エスマロール塩酸塩の急速静脈内投与により心筋梗塞の進展の抑制は、心拍数の減少や心仕事量の目安となる Rate Pressure Product の減少とよく一致し、エスマロール塩酸塩の β 遮断作用に基づく効果であると考えられた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

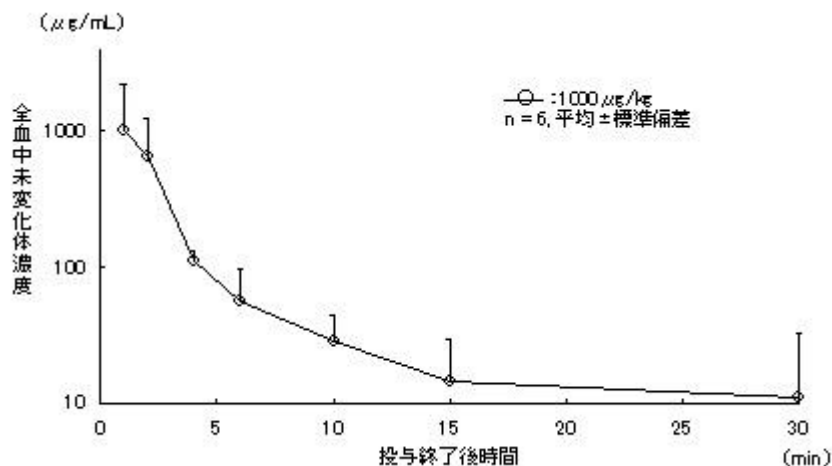
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

1.50 \pm 0.58 分（健康成人にエスマロール塩酸塩を 1mg/kg の用量で 30 秒間かけて単回静脈内投与した時） n=6

(3) 臨床試験で確認された血中濃度
 < 単回静脈内投与 (急速静脈内投与) >

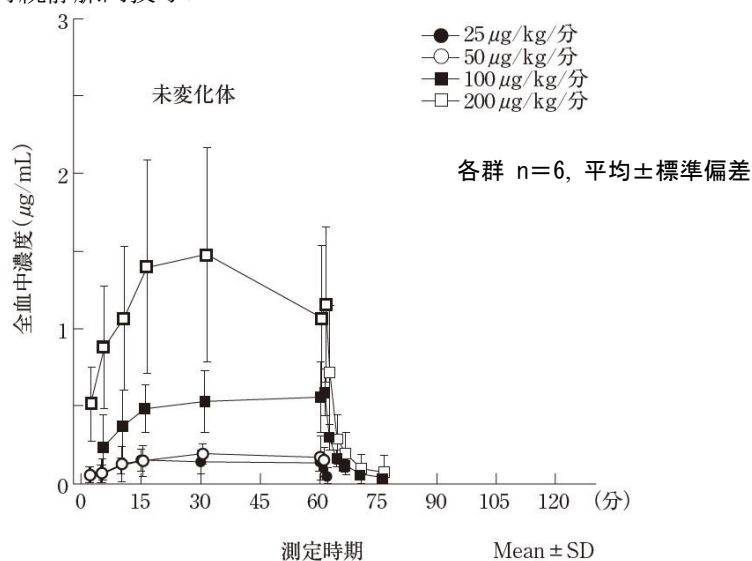


健康成人 6 例にエスモロール塩酸塩を 1mg/kg の用量で 30 秒間かけて単回静脈内投与した時、全血中未変化体は 3.6 分の半減期で消失し、AUC は $3.8 \mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ 、クリアランスは $243 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$ 、分布容積は $1320 \text{ mL}/\text{kg}$ であった。代謝物である ASL-8123 は投与後 100 分で最高全血中濃度を示し、約 3.5 時間の半減期で消失した。

Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (min)	CL ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)	Vd (mL/kg)
1.83 ± 0.87	3.8 ± 0.8	3.58 ± 1.03	243.4 ± 61.1	1320.3 ± 696.3

(平均 ± 標準偏差)

< 持続静脈内投与 >



健康成人にエスモロール塩酸塩を 25, 50, 100 及び 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で 60 分間持続静脈内投与した時、投与量と全血中未変化体濃度に相関が認められ*、100 及び 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で 60 分間持続静脈内投与した時の全血中未変化体の半減期は 8.27 分であった。また、代謝物である ASL-8123 も同様に投与量と全血中濃度に相関が認められ**、100 及び 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で 60 分間持続静脈内投与した時の代謝物である ASL-8123 の半減期は約 4.4 時間であった。

* : R-Square=0.851、** : R-Square=0.957

投与速度 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)	C_{ss} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)	$t_{1/2\beta}$ (min)	CL ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)	Vd_{ss} (mL/kg)
100 (n=5)	0.49 ± 0.17	29.5 ± 10.2	8.81 ± 2.11	199 ± 67	1369 ± 787
200 (n=5)	1.42 ± 0.15	85.2 ± 9.0	7.72 ± 2.08	126 ± 13	466 ± 126

(平均 ± 標準偏差)

<高齢者：単回静脈内投与>

高齢者（70～76歳、6例）にエスモロール塩酸塩を1mg/kgの用量で30秒間かけて単回静脈内投与した時、健康成人と比較して未変化体のクリアランスが低下した。

Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$)	$t_{1/2}$ (min)	CL (mL/min/kg)	Vd (mL/kg)
5.11±2.50	7.6±2.6	10.8±10.7	135.1±69.6	2010.5±2009.4

(平均±標準偏差)

<手術患者：単回静脈内投与・持続静脈内投与>

手術患者にエスモロール塩酸塩を1mg/kgの用量で30秒間かけて単回静脈内投与した時、投与後初期の全血中未変化体濃度は健康成人と比較して高かった。

対象	投与量 (mg/kg)	全血中未変化体濃度 (投与終了後)		
		1分	2分	15分
健康成人 (n=4)	1	1.01±1.21	0.65±0.58	0.01±0.01
手術患者 (n=5)	1	3.49±1.90	0.59±0.32	0.05±0.04

(平均±標準偏差) (単位： $\mu\text{g/mL}$)

また、手術患者にエスモロール塩酸塩を150 $\mu\text{g/kg/分}$ 及び300 $\mu\text{g/kg/分}$ で60分間持続静脈内投与した時の投与終了時における全血中未変化体濃度はそれぞれ2.09±0.87 $\mu\text{g/mL}$ 及び3.03±1.56 $\mu\text{g/mL}$ であった。

投与速度	全血中未変化体濃度	
	持続静脈内投与開始後5分	持続静脈内投与終了時
I群：0.9mL/kg/時 (150 $\mu\text{g/kg/分}$) (n=13)	1.61±0.87	2.09±0.87
II群：1.8mL/kg/時 (300 $\mu\text{g/kg/分}$) (n=9)	3.72±2.40	3.03±1.56

(平均値±標準偏差) (単位： $\mu\text{g/mL}$)

(参考) 繰り返し投与による影響²¹⁾

健康成人にエスモロール塩酸塩を1mg/kgの用量で30秒間かけて単回静脈内投与した時の2コンパートメントモデル解析による全血中未変化体薬物動態パラメータを用いた5分間隔の繰り返し投与のシミュレーションでは、繰り返し投与による未変化体濃度の上昇は認められなかった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(参考) 半減期³⁾

$t_{1/2}$ =3.58分 (n=6、1mg/kg 単回静脈内投与)、

$t_{1/2\beta}$ =8.81分 (n=5、100 $\mu\text{g/kg/分}$ 60分間持続静脈内投与)、

$t_{1/2\beta}$ =7.72分 (n=5、200 $\mu\text{g/kg/分}$ 60分間持続静脈内投与)

(5) クリアランス³⁾

CL=243.4mL/min/kg (n=6、1mg/kg 単回静脈内投与)、

CL=199 mL/min/kg (n=5、100 $\mu\text{g/kg/分}$ 60分間持続静脈内投与)

CL=126mL/min/kg (n=5、200 $\mu\text{g/kg/分}$ 60分間持続静脈内投与)

- (6) 分布容積³⁾
Vd=1320.3mL/kg (n=6、1mg/kg 単回静脈内投与)
Vd_{ss}=1369mL/kg (n=5、100 μg/kg/分 60 分間持続静脈内投与)
Vd_{ss}=466mL/kg (n=5、200 μg/kg/分 60 分間持続静脈内投与)
- (7) 血漿蛋白結合率²²⁾
ヒト血漿 34~42%
(*in vitro*、n=3、¹⁴C-エスモロール塩酸塩濃度 0.01~20 μg/mL)

3. 吸収

該当しない

(参考)

ラットに ¹⁴C-エスモロール塩酸塩を 10、20 及び 40mg/kg の用量で静脈内投与した時、血漿中放射能は 0.70~0.81 時間の消失半減期で減少し、投与 24 時間後には検出限界付近まで低下した。放射能の消失半減期及びクリアランスは用量間で差でなく、血漿中濃度及び AUC は用量に依存して増加した。血漿中未変化体は投与 2 分後で既に検出されず、ASL-8123 (エスモロール塩酸塩のエステルが加水分解された主代謝物)が血漿中放射能濃度の約 80%を占めたことから、血中エステラーゼによる代謝が速やかであることが示された。ASL-8123 は投与 8~20 分後に最高血漿中濃度に達し、その後減少し、投与 24 時間後以内に検出限界以下となった²²⁾。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考)

妊娠 12 日目及び 18 日目のラットに ¹⁴C-エスモロール塩酸塩 20mg/kg を静脈内投与した時の母体組織及び胎児中の放射能濃度を測定した。投与 20 分後の子宮、胎盤、羊水及び胎児中放射能濃度(妊娠 12 日目:3.1±2.8 μg equiv./mL、妊娠 18 日目:4.0±1.4 μg equiv./mL)は母体血漿中濃度(妊娠 12 日目:24.0±4.4 μg equiv./mL、妊娠 18 日目:25.0±4.8 μg equiv./mL)よりも低く胎児中の放射能濃度は、母体全血中濃度の約 1/6 であった。また、投与 24 時間後の胎児中放射能濃度(妊娠 12 日目:0.3±0.1 μg equiv./mL、妊娠 18 日目:0.5±0.1 μg equiv./mL)は、投与 20 分後の場合の約 1/10 にまで低下した²²⁾。

(3) 乳汁への移行性²²⁾

該当資料なし

(参考)

分娩後 10 日目の授乳ラットに ¹⁴C-エスモロール塩酸塩を 20mg/kg の用量で静脈内投与した時の乳汁中放射能濃度は、投与 1 時間後で血漿中濃度の約 3 倍の値を示し、その後血漿中濃度の低下とともに減少して、投与 24 時間後には投与 1 時間後の約 1/80 まで低下した。その後、乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の低下に伴って消失した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(参考)

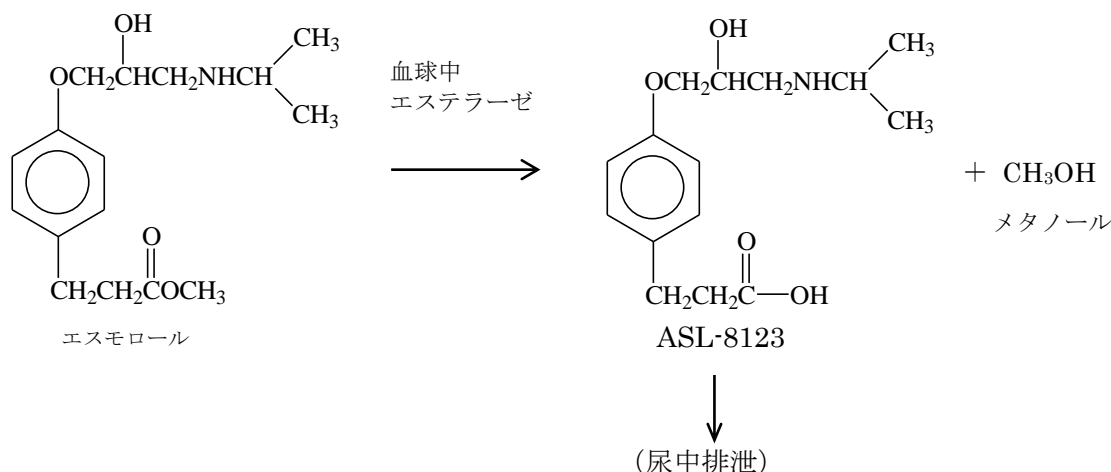
雄ラットに ¹⁴C-エスモロール塩酸塩を 20mg/kg の用量で静脈内投与した時の臓器・組織内放射能濃度を測定した。投与 5 分後では、腎臓及び肺に高い放射能濃度を認め、副腎、甲状腺、膵臓、ハーダー腺、下垂体、肝臓及び小腸で比較的高い分布を示した。投与 20 分後においても放射能濃度はほとんどの組織で維持されたが、2 時間後にはいずれの組織でも顕著に低下し、24 時間後には検出限界またはそれ付近まで低下した。標的臓器である心臓中の放射能濃度は全血中濃度の約 2 倍で推移し、全血中放射能濃度推移に伴って減少した。大腸では投与 8 時間後に放射能濃度の上昇が認められた。投与 24 時間後では副腎で比較的高い濃度が観察されたが、残存性を示す臓器・組織は認められなかった²²⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁾

エスモロール塩酸塩に対して、ヒト全血、赤血球細胞由来のエステラーゼは活性を示し、ヒト血漿及び赤血球膜由来のエステラーゼは活性を示さなかったことから、エスモロール塩酸塩は赤血球サイトゾール中のエステラーゼにより速やかに ASL-8123 に代謝されるものと考えられる。

<エスモロール塩酸塩の代謝経路>



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

血球中エステラーゼ (赤血球サイトゾール中のアシルエステラーゼ)

(参考)

エスモロール塩酸塩及び ASL-8123 のヒト肝チトクロム P-450 (CYP) 代謝活性に及ぼす影響について、主要な薬物代謝酵素である 7 種の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の特異的基質を用いて代謝阻害活性を検討した。その結果、CYP2D6 の代謝活性に特異的な、ブフラロール (20 μM) のブフラロール 1'-水酸化反応に対して、100 及び 500 μM のエスモロール塩酸塩はそれぞれ 79 及び 44% の阻害活性を認めた。その他の分子種には影響しなかった。また、ASL-8123 はいずれの分子種の代謝活性に対しても影響しなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

モルモットの摘出右心房において、ASL-8123 の β 受容体遮断作用はエスモロール塩酸塩の 1/1000 以下であった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路³⁾

主に尿中に排泄される。

(2) 排泄率³⁾

健康成人にエスモロール塩酸塩を 30 秒間かけて 1mg/kg 単回急速静脈内投与した場合、投与後 24 時間までにエスモロール塩酸塩としては 1% 以下、代謝物である ASL-8123 は約 80% が尿中に排泄された。

(3) 排泄速度

「VII. 6. (2) 排泄率」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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) うっ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〔「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 用法・用量に関連する使用上の注意（2）」の項参照〕

（理由）

- (1) 一般的にβ遮断剤では、まれに過敏症を起こすことが知られており²⁵⁾、また、血管性浮腫、蕁麻疹を有する患者にβ遮断剤（アテノロール）を投与したときに過敏反応が発生した報告もある²⁶⁾。本剤または他のβ遮断剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があることから設定した。
- (2) アシドーシスのある患者では、血液のpHの低下により心筋収縮力の低下、また、心筋のカテコールアミンの反応性低下が起こる²⁷⁾。このような状態では、本剤の投与により交感神経系の作用が遮断され、さらに心機能を抑制することが考えられるため設定した。
- (3) 本剤は、β₁遮断作用により刺激伝導系を抑制し心拍数を減少させるため、徐脈、房室ブロック、洞房ブロック、洞不全症候群の症状をさらに悪化させることが考えられることから設定した。また、洞機能不全のある患者にβ遮断剤（プロプラノロール塩酸塩）を投与し、重度の徐脈や洞機能の抑制が見られたことが報告されている²⁸⁾。
- (4) 急激な心臓のポンプ機能障害出現に対する代償的な交感神経作用に、本剤が拮抗することが考えられるため設定した。
- (5) 本剤は刺激伝導系に対して、抑制的に作用し心機能を抑制するため、症状を悪化させるおそれがあることから設定した。僧帽弁狭窄を合併する肺高血圧、右心不全の患者に、β遮断剤（アテノロール）を投与したところ、心拍数が著明に減少し、重度の低血圧をきたした例が報告されている²⁹⁾。
- (6) うっ血性心不全では低下した心機能を維持するために交感神経系の活動が亢進しており³⁰⁾、本剤はこの作用に拮抗し心不全を悪化させることが考えられるため設定した。
- (7) 褐色細胞腫の患者では、内因性カテコールアミンが過剰状態であり、β遮断剤を投与することにより血管系α受容体刺激効果を相対的に増加させるおそれがあるため⁵⁾、未治療の褐色細胞腫の患者に対して本剤が投与されないように設定した。また、未治療の褐色細胞腫の患者にβ遮断薬（アテノロール）を投与したところ、血圧が240/160mmHgに上昇した報告がある⁶⁾。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

5. 慎重投与内容とその理由

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（1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 [「VIII. 9. 高齢者への投与」の項参照]

(理由)

- (1) 国内の臨床試験における低血圧の副作用の発生頻度は18.5%であり、低血圧の患者ではさらに血圧を低下させ、心機能を抑制し症状を悪化するおそれがあるため設定した。
- (2) 心臓は何らかの負荷が生じた場合、心機能を維持するために交感神経を亢進させるが³⁰⁾、本剤はこの作用に拮抗し、左室収縮機能障害（うっ血性心不全等）が発現するおそれがあることから設定した。
- (3) 本剤は β_1 受容体選択性遮断剤ではあるが、 β_1 受容体選択性は絶対的ではなく、 β 遮断剤投与による β_2 受容体の遮断は、 β_2 受容体刺激による気管支拡張作用を妨げるため、気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患例など気道過敏性のある患者では、重篤な気管支平滑筋攣縮を起こす場合がある³¹⁾ことから設定した。また、 β_1 選択性 β 遮断剤（アテノロール）でも、呼吸困難や喘息等の症状が悪化したことが報告されている³²⁾。
- (4) β 遮断剤（プロプラノロール塩酸塩）の投与により異型狭心症が悪化したとの報告がある³³⁾。また、 β 遮断剤投与による異型狭心症の悪化の機序については、 β 遮断剤投与により冠動脈は特に α 受容体の影響下におかれるため、ノルアドレナリンなどの分泌が高まると、 α 受容体の刺激作用が強くなり冠スパスムが惹起されると考えられている³⁴⁾ことから設定した。
- (5) β 遮断剤投与中は、低血糖発作時の交感神経緊張による頻脈、振戦や血圧上昇などの症状がマスクされ、治療が遅れる可能性がある。また、低血糖発作時には、カテコールアミンの分泌により低血糖から回復するための機序が作動する。本剤は β_1 受容体選択性遮断剤ではあるが、その投与によりこの血糖上昇作用が抑制される可能性がある。また、 β_1 選択性 β 遮断剤（アテノロール）で低血糖を起こした報告があり³⁵⁾、長時間絶食状態の患者も含め慎重に投与する必要があることから設定した。
- (6) 本剤は主に血球中エステルゼにより代謝（加水分解）されるため、重篤な血液疾患の患者では慎重に投与する必要がある。また、本剤の主代謝物は主に腎臓から排泄され、海外で腎不全患者にエスモロール塩酸塩を150 μ g/kg/分の投与量で4時間投与し、全血中の主代謝物の半減期が約10倍に延長し、尿中への排泄が遅延したことが報告されており³⁶⁾、重篤な腎機能障害のある患者にも慎重に投与する必要があることから設定した。
- (7) 本剤は β_1 受容体選択性遮断剤ではあるが、 β_1 受容体選択性は絶対的ではなく、レイノー症候群や間欠性跛行症等の末梢循環障害のある患者に、 β 遮断剤（プロプラノロール塩酸塩）を投与し末梢循環障害を悪化させることを示唆した報告がある³⁷⁾ことから設定した。
- (8) すべての β 遮断剤は心房内ならびに房室結節の伝導を遅延させるため³⁸⁾、房室伝導時間の延長が見られる房室ブロック（I度）のある患者では、本剤によりさらに房室伝導時間が延長し、症状を悪化させるおそれがあるため設定した。
- (9) 一般に出血量の多い患者や脱水症状のある患者では血圧が低下傾向にあり、また、国内の臨床試験でも低血圧の副作用の発生頻度が高かった（18.5%）ことから設定した。血液透析を行っている患者についても、臨床試験において低血圧の発生が認められ、また、透析中の患者における麻酔時には、透析後の循環血液量低下の判断が困難で血圧変動が起こりやすいとされていることから設定した。
- (10) 一般に高齢者では過度の血圧低下、高度の徐脈によって脳梗塞等が起こるおそれがある。また、加齢に伴う生理学的変化が薬物の代謝・排泄などの薬物動態パラメータに影響することに加えて、高齢患者は何らかの慢性疾患あるいは既往疾患を有する場合も多く、薬物体内動態に大きく影響するため³⁹⁾、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必要があることから設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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（「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果 効能・効果に関連する使用上の注意」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 が低い場合（12000 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) 心不全の徴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〔VIII. 13. 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。

(理由)

- (1) 冠動脈疾患等の虚血性心疾患患者では本剤の投与により、心収縮力を抑え心拍数を減らし、RPP を 12000 以下に保つことによって心筋虚血防止になるとされている⁴⁰⁾。また、冠動脈バイパス手術において術中の RPP を術前値よりも低く保つようにするのが良いとの考えもあるが、海外で心筋虚血の重篤例や国内で CK-MB の上昇例が認められていることから注意を促すため設定した。
- (2) 本剤は心臓選択性β₁遮断作用により心収縮力減少、心拍数減少、房室伝導時間延長などがみられ、心拍数、血圧にも影響を及ぼすため、本剤使用にあたり、基本的な注意として設定した。
- (3) 持続静脈内投与の臨床試験において、心不全（心不全の悪化を含む）の副作用の発現は認められなかったが、急速静脈内投与のみに比べて、続けて持続静脈内投与を行うことにより、投与時間、総投与量が増加し、過量投与等による心不全の発現の可能性は否定できないことから設定した。
- (4) 単回静脈内投与（急速静脈内投与）と持続静脈内投与の臨床試験結果を比較すると、低血圧（18.5%、50.0%）及び徐脈（0.4%、10.0%）の発現率が持続静脈内投与で著しく高い結果となったことから、持続静脈内投与時においてはこれらの副作用の発現に十分留意し、必要最小限の投与量とする必要があること、また、本剤の効能・効果からも、本剤の投与により一定の効果が得られ、緊急的な状態から離脱したら速やかに投与を終了すべきであることから設定した。

臨床試験中に発生した副作用等の種類別発現症例一覧表

	急速静脈内投与 承認時の状況	持続静脈内投与 承認時の状況	臨床試験 合計
調査症例数	243	40	283
副作用等の発現症例数	46	23	69
副作用等の発現件数	48	27	75
副作用等の発現症例率	18.93%	57.50%	24.38%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数率（件数/症例数）（%） ^{※1)}		
徐脈	1(0.41%)	4(10.00%)	5(1.77%)
心室性期外収縮	1(0.41%)		1(0.35%)
低血圧	45(18.52%)	21(52.50%)	66(23.32%)
* 心電図QT延長		1(2.50%)	1(0.35%)
心電図ST部分下降	1(0.41%)	1(2.50%)	2(0.71%)

*は使用上の注意から予測できない副作用

※1)発現件数率を示しており、添付文書の記載（発現症例率で表示）と若干異なる場合がある。

- (5) 「(4) 本剤は緊急処置を要する場合に必要な期間のみ・・・（以下省略）」の項参照。
- (6) 持続静脈内投与の臨床試験において、気管内挿管時の頻脈に対して本剤を投与した症例で、低血圧の発現頻度が高かったことから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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を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 (レセルピン等)	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 (ベラパミル、ジルチアゼム、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（心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等）を増強させる。
降圧作用を有する他の薬剤 (ニトロプルシドナトリウム等)	降圧作用を増強することがあるので、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ことがあるので注意すること。	相互に作用（心刺激伝導抑制作用）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減弱する。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。

(理由)

類薬、他のβ₁遮断剤及び米国の添付文書を参考に設定した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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)。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 心不全 (頻度不明*注)、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_2 作動薬を用いるなど適切な処置を行うこと。
- 4) 痙攣発作、血栓性静脈炎 (頻度不明*注)、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

(3) その他の副作用

	頻度不明*注	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、口渇、腹痛
適用部位	血管外漏出による皮膚壊死	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、発熱、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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 承認時

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社内集計)。

また、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社内集計)。

		急速静脈内投与	持続静脈内投与	合計
安全性評価対象例数		243	40	283
副作用発現例数		46	23	69
副作用発現率		18.9%	57.5%	24.4%
副作用発現件数		48	28	76
心臓障害	徐脈	1(0.41)	4(10.00)	5(1.77)
	心室性期外収縮	1(0.41)	—	1(0.35)
血管障害	低血圧	45 (18.52)	22(55.00)	67(23.67)
臨床検査	QTc延長	—	1(2.50)	1(0.35)
	ST低下	1(0.41)	1(2.50)	2(0.71)

() 内は副作用発現率 (%)

2) 再審査終了時

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)。

		急速静脈内投与	持続静脈内投与	合計
使用成績調査例数		1531	331	1862
副作用発現例数		39	13	52
副作用発現率		2.5%	3.9%	2.7%
副作用発現件数		50	14	64
心臓障害	徐脈	3(0.20)	2 (0.60)	5(0.27)
	心停止	1(0.07)	—	1(0.05)
血管障害	高血圧	—	1(0.30)	1(0.05)
	低血圧	26(1.70)	7(2.11)	33(1.77)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	高炭酸ガス血症	1(0.07)	—	1(0.05)
	閉塞性気道障害	1(0.07)	—	1(0.05)
	気管支分泌増加	3(0.20)	—	3(0.16)
一般・全身障害および投与部位の状態	多臓器不全	1(0.07)	—	1(0.05)
	発熱	2(0.13)	—	2(0.11)
胃腸障害	悪心	1(0.07)	—	1(0.05)
	嘔吐	1(0.07)	—	1(0.05)
臨床検査	血圧低下	7(0.46)	4(1.21)	11(0.59)
	肝機能検査異常	2(0.13)	—	2(0.11)
	酸素飽和度低下	1(0.07)	—	1(0.05)

() 内は副作用発現率 (%)

国内の急速静脈内投与臨床試験成績において、臨床検査値異常変動として少数例に血液学的検査値、AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、CK (CPK) 等の変動が認められたが、いずれも手術侵襲による変動と考えられ、本剤との因果関係はないと判断された。なお、有害事象として CK-MB (CPK-MB) の上昇例が 4 例認められたが、いずれも上昇の程度は軽度であり、心電図上では虚血性変化を疑わせる所見はなく、因果関係はないと判断された。

また、国内の持続静脈内投与臨床試験成績において、臨床検査値異常変動として、白血球数の増加、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、Al-P、LDH、 γ -GTP 及び Na の減少が認められたが、このうち異常変動と判定されたのは、白血球数増加 3 例*のみであり、いずれも無処置で回復し、手術侵襲による変動と考えられ、本剤との因果関係はないと判断された。

*全てエスモロール塩酸塩 1mg/kg + 150 μ g/kg/分投与群

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

冠動脈バイパス術施行患者の洞性及び上室性頻脈に対して、エスモロール塩酸塩 1mg/kg の単回静脈内投与を実施した。副作用発現率は 15% (3/20 例)、症状は低血圧のみであり、程度は軽度から中程度なものであり重篤なものはない。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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

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り、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。

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」及び「Ⅷ. 15. その他の注意」の項参照

9. 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脳梗塞等が起こるおそれがある。
- (2) 高齢者では、エスモ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、本剤の作用が強くと発現するおそれがある。

10. 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）で乳汁中への移行が認められている。]

11. 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）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 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（エスモロール塩酸塩 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：**アトロピン（1～2mg）を静注し、更に必要に応じて β_1 作動薬であるドブタミン（毎分 2.5～10 μ g/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_2 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、必要に応じて、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、必要に応じて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、ドパミン、ドブタミン、コルホルシンダロパート、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、ドパ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。

14. 適用上の注意

投与時：

- (1) 静注点滴において皮膚の湿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（シリンジポンプ等）を使用すること。

15. 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り、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ンホスホキナーゼ値の上昇がみられたとの報告がある。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

エスモロール塩酸塩の一般薬理作用⁴¹⁾

試験項目	動物種	投与量、投与経路	試験成績
一般症状・行動	マウス	1、3、10 mg/kg、静脈内	異常行動は認められなかった。
中枢神経系	マウス	1、3、10 mg/kg、静脈内	自発運動量、睡眠時間、抗痙攣作用、鎮痛作用及び体温に影響を及ぼさなかった。
体性神経系	マウス	1、3、10 mg/kg、静脈内	筋弛緩作用は認められなかった。
自律神経系・平滑筋	モルモット	$3 \times 10^{-6} \sim 3 \times 10^{-4} \text{M}$ ($1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4} \text{g/mL}$) <i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-5} \text{M}$ ($1 \times 10^{-5} \text{g/mL}$) 以上で摘出回腸のアセチルコリン収縮を、 $3 \times 10^{-4} \text{M}$ ($1 \times 10^{-4} \text{g/mL}$) の濃度でヒスタミン収縮を抑制した。
	ラット	$3 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-3} \text{M}$ ($1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-3} \text{g/mL}$) <i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-3} \text{M}$ ($1 \times 10^{-3} \text{g/mL}$) で摘出輸精管のノルアドレナリン収縮を抑制した。
		$3 \times 10^{-6} \sim 3 \times 10^{-4} \text{M}$ ($1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4} \text{g/mL}$) <i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-4} \text{M}$ ($1 \times 10^{-4} \text{g/mL}$) で摘出子宮自動運動の収縮頻度及び収縮高を抑制し、摘出子宮のオキシトシン収縮を抑制した。
		$3 \times 10^{-6} \sim 3 \times 10^{-3} \text{M}$ ($1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-3} \text{g/mL}$) <i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-4} \text{M}$ ($1 \times 10^{-4} \text{g/mL}$) 以上でノルアドレナリン収縮に対する摘出胸部大動脈血管を弛緩させた。
呼吸・循環器系	イヌ	1、3、10 mg/kg、静脈内	呼吸数への影響はなかった。 3mg/kg 以上で投与直後に一過性の血圧低下が認められた。 $1 \sim 10 \text{mg/kg}$ で用量依存性に心拍数の低下が認められたが、投与後 45 分までに回復した。心電図については 3mg/kg 以上で PR 時間を延長させたが、QT 時間、QRS 間隔、QTc には影響がなかった。総頸動脈血流量については 3mg/kg 以上で、上腸間膜動脈血流量については 10mg/kg で投与直後に一過性の血流量減少が認められた。
消化器系	マウス	1、3、10 mg/kg、静脈内	小腸輸送能に影響を及ぼさなかった。
	ラット	1、3、10 mg/kg、静脈内	胃液分泌、胆汁分泌に対する作用は認められなかった。
水電解質排泄	ラット	1、3、10 mg/kg、静脈内	電解質濃度、尿量、腎血行動態に対して影響を与えなかった。
血液系	ラット	1、3、10 mg/kg、静脈内	血液凝固時間、血小板凝集能に影響を及ぼさなかった。
	ラット	1、3、10 mg/mL、 <i>in vitro</i>	10mg/mL で溶血作用が認められた。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験 (マウス、ラット、イヌ)^{42~44)}

動物種		概略の致死量		
		マウス (ICR系)	ラット (SD系)	イヌ (ビーグル)
投与方法	♂	60 mg/kg	80 mg/kg	30 mg/kg
	♀	80 mg/kg	80 mg/kg	30 mg/kg

マウス及びラットで自発運動の減少、よろめき歩行、腹臥、チアノーゼ、痙攣がみられた。イヌでは自発運動の減少、よろめき歩行、痙攣に加え、啼鳴、失禁、チェーンストークス呼吸、呼吸数の減少、散瞳がみられた。これらの症状は、生存したマウスで投与後 5~10 分、ラットで投与後 30 分、イヌでは投与後数分で回復した。マウス、ラット及びイヌで生存した動物の体重、剖検、病理組織学的検査及び死亡した動物の剖検、病理組織学的検査で特記すべき所見はみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験 (ラット、イヌ) ^{45,46)}

動物種		無毒性量	
		ラット (SD系)	イヌ (ビーグル)
投与方法	♂	10mg/kg/日	10mg/kg/日
	♀	10mg/kg/日	10mg/kg/日

エスモロール塩酸塩を 10, 20 及び 40mg/kg の用量でラットに 4 週間反復静脈内投与した。10mg/kg では、雌雄とも投与後の一般状態の変化はみられなかったが、20mg/kg で雌雄とも自発運動の減少がみられた。40mg/kg で雌雄とも自発運動の減少、よろめき歩行、腹臥、雄で正向反射の消失、チアノーゼ、呼吸数の減少、呼吸困難、痙攣がみられた。これらの症状の発現は一過性で、投与後 10 分以内に回復した。いずれの投与量でも体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査で特記すべき所見はみられず、毒性の発現状況に性差はみられなかった。

また、エスモロール塩酸塩を 5, 10 及び 20mg/kg の用量でイヌに 4 週間反復静脈内投与した。5 及び 10mg/kg では、雌雄とも投与後の一般状態の変化はみられず、20mg/kg で雌雄ともよろめき歩行、腹臥、四肢の伸展・硬直を伴う横臥、失禁、呼吸数の減少、昏睡、雌でビオー呼吸及びチアノーゼがみられた。これらの症状の発現は一過性で、生存した動物は投与 1 日には回復に 6 時間を要したが、2 日以後は投与後 1~48 分で回復した。いずれの投与量でも体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図、体温、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査で特記すべき所見はみられず、毒性の発現状況に性差はみられなかった。また、エスモロール塩酸塩反復投与による血液中エスモロール塩酸塩の蓄積はみられなかった。

無毒性量は雌雄とも一般状態に変化のみられなかった 10mg/kg/日と判断した。

(3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ) ^{47~50)}

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生 (10, 20, 40mg/kg 静脈内投与)

SD系ラットにおいて 40mg/kg 投与群の親動物で、投与直後に自発運動の減少、腹臥、四肢脱力、呼吸数減少等が認められ、うち雄 2 例が死亡したが、生存動物については数分以内に回復した。体重、摂餌量等にはエスモロール塩酸塩の影響は認められず、雌雄親動物に対する無毒性量は 20mg/kg/日、生殖機能及び初期胚発生に対する無毒性量は 40mg/kg/日と考えられた。

2) 胚・胎児発生 (10, 20, 40mg/kg 静脈内投与)

SD系ラットにおいては、20mg/kg 以上で母動物に投与後一般症状の変化が一過性に認められたのみで、New Zealand White ウサギにおいては 40mg/kg 投与群で後弓反張、呼吸数減少、尿失禁等が認められ、2 例が死亡した。いずれの動物種でも体重、摂餌量、剖検に異常所見はなく、母動物に対する無毒性量はラットで 10mg/kg/日、ウサギで 20mg/kg/日と考えられ、胚・胎児に対する無毒性量はラット、ウサギともに 40mg/kg/日と考えられた。

3) 出生前及び出生後の発育並びに母体の機能 (10, 20, 40mg/kg 静脈内投与)

SD系ラットにおいて 40mg/kg 投与群の母動物 1 例に四肢脱力、呼吸数減少が認められ死亡したが、20mg/kg 以下では異常所見が認められなかったことから、母動物の一般毒性学的影響に対する無毒性量は 20mg/kg/日と考えられ、出生児については 40mg/kg/日を投与しても体重、発育・分化、行動機能、生殖機能並びに初期胚発生に及ぼす影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性 (*in vitro*) ^{51~53)}

サルモネラ菌並びに大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウス小核試験において変異原性は認められなかった。チャイニーズハムスター肺由来の培養細胞を用いた染色体異常試験では 3300 μ g/mL 以上の濃度で用量依存性に染色体異常細胞が出現し、染色体異常誘発性は陽性であった。

2) 抗原性 (モルモット) ⁵⁴⁾

モルモットによる全身性アナフィラキシー、受身皮膚アナフィラキシー反応はいずれも陰性であったことから、抗原性は認められなかった。

3) 局所刺激性 (ウサギ) ⁵⁵⁾

ウサギの血管刺激性及び血管周囲刺激性は、生理食塩液よりやや強いが軽度なものであった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ブレビブロック注 100mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：エスモロール塩酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること。）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

10mL×10 バイアル

7. 容器の材質

無色ガラスバイアル

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：プロプラノロール塩酸塩（インデラル®注射液 2mg）
ランジオロール塩酸塩（注射用オノアクト®50）

9. 国際誕生年月日

1986年12月31日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2002年10月8日

承認番号：21400AMZ00630

11. 薬価基準収載年月日

2002年12月6日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加年月日：2008年3月19日

【用法・用量】

引き続き持続投与を行う場合は、0.9mL/kg/時（150 μ g/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。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果：2012年(平成24年)3月26日厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発0326第1号「新医薬品の再審査結果 平成23年度(その4)について」によって、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の再審査結果を得た。

14. 再審査期間

8年間（2002年10月8日～2010年10月7日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ブレビブロック注100mg	115111401	2123405A1023	640462042

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 西川淳ほか：薬理と治療 31(1)：21,2003
- 2) Quon C.Y., et. al.: Drug Metab. Dispos. 13(4):420,1985
- 3) 立野政雄ほか：麻酔と蘇生 38(3)：79,2002
- 4) 萩原俊男ほか：β遮断剤のすべて 第1版 先端医学社:291,2000
- 5) Naeyaert J.M., et. al. : Br. J. Dermatol. 117 : 371,1987
- 6) 稲田 豊ほか：麻酔と蘇生 38(3)：87,2002
- 7) 稲田 豊ほか：麻酔と蘇生 38(3)：101,2002
- 8) 社内資料
- 9) 稲田 豊ほか：麻酔と蘇生 38(3)：117,2002
- 10) 稲田 豊ほか：麻酔と蘇生 38(3)：131,2002
- 11) 畔 政和ほか：麻酔と蘇生 38(3)：145,2002
- 12) 池田和之ほか：麻酔と蘇生 38(3)：65,2002
- 13) 稲田英一：LiSA 8 (12) 1142,2001
- 14) 谷口晃啓ほか：医薬ジャーナル 36 (10)：2807,2000
- 15) 吉村昌和ほか：薬理と治療 31(1)：31,2003
- 16) 社内資料
- 17) 社内資料
- 18) 社内資料
- 19) 西川 淳ほか：薬理と治療 31(1)：63,2003
- 20) 吉村昌和ほか：薬理と治療 31(1)：41,2003
- 21) 社内資料
- 22) 宮本好明ほか：薬物動態 16(5)：415,2001
- 23) 社内資料
- 24) Shaffer J. E., et. al. : Cardiovasc.Pharm.11 : 187,1988
- 25) Lim P.O., et. al. : Meyler' s Side Effects of Drugs 14th Edition. Elsevier : 575,2000
- 26) Howard P.J., et. al. : Scot. Med. J. 33 : 344,1988
- 27) Mitchell J.H., et. al. : Kidney International 1 : 375,1972
- 28) Strauss H.C., et. al. : Cir. 54(3) : 452,1976
- 29) Wisenbaugh T., et. al. : Am. Heart J. 125(3) : 786,1993
- 30) Dukes M.N.G., et. al. : Meyler' s Side Effects of Drugs 14th Edition. Elsevier : 579,2000
- 31) 萩原俊男ほか：β遮断剤のすべて 第1版 先端医学社:286,2000
- 32) 松村高幸ほか：臨床医薬 3(9)：1151,1987
- 33) 高田和幸ほか：治療学 10(4)：613,1983
- 34) 賀來 俊ほか：日本臨床 45 : 196,1987
- 35) Holm G., et. al.: Br. Med. J. 282 : 1360,1981
- 36) Flaherty J.F., et. al. : Clin. Pharmacol. Ther. 45 : 321,1989
- 37) Ingram D.M., et. al. : Med. J. Aust. 1 : 509,1982
- 38) グッドマン・ギルマン 薬理書 (第9版)：309,1999
- 39) 石崎高志：臨床科学 31(4)：453,1995
- 40) 吉矢生人ほか：麻酔科入門改訂 第7版 永井書店：117,1999

- 41) 社内資料
- 42) 社内資料
- 43) 社内資料
- 44) 社内資料
- 45) 社内資料
- 46) 社内資料
- 47) 社内資料
- 48) 社内資料
- 49) 社内資料
- 50) 社内資料
- 51) 社内資料
- 52) 社内資料
- 53) 社内資料
- 54) 社内資料
- 55) 社内資料

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	会社名	発売(許可)年月	剤型	含量	効能・効果	用法・用量
米国	BREVIBLOC	Baxter Pharmaceutical Product, Inc	1986年 12月	注射液	2500mg/ アンプル 100mg/ バイアル 2500mg/ バッグ	・ <u>上室性頻脈</u> ・ <u>術中及び術後の頻脈と高血圧</u>	上室性頻脈： <u>500μg/kg/分で1分間にわたり負荷し、次いで、50μg/kg/分で4分間維持点滴を行い、十分な治療効果が得られた場合は維持点滴量を保ち、必要に応じて増減する。</u> 術中及び術後の頻脈と高血圧：1. 即時コントロール： <u>80mg (約1mg/kg) を30秒間にわたりボラス投与した後、もし必要であれば150μg/kg/分を投与する。</u> 2. 緩徐コントロール： <u>上室性頻脈の場合と同じ投与方法をとる。</u>
英国	BREVIBLOC	Gensia Europe Limited	1991年 8月	注射液	2500mg/ アンプル 100mg/ バイアル	・ <u>心房細動、心房粗動、洞性頻脈を含む上室性頻脈</u> ・ <u>周術期の頻脈と高血圧</u>	上室性頻脈： <u>500μg/kg/分で1分間にわたり負荷し、次いで、50μg/kg/分で4分間投与を行い、十分な治療効果が得られた場合は維持投与量を保ち、必要に応じて増減する。</u> 周術期の頻脈と高血圧： (術中) <u>80mg を15～30秒間にわたりボラス投与した後、150μg/kg/分を投与する。</u> (覚醒時) <u>500μg/kg/分で4分間投与した後、300μg/kg/分で持続投与する。</u> (術後) <u>500μg/kg/分で1分間にわたり負荷し、次いで段階的に減量する。</u>
仏国	BREVIBLOC	ISOTEC	1988年 3月	注射液	2500mg/ アンプル 100mg/ バイアル	・ <u>上室性頻脈</u> ・ <u>周術期の頻脈と高血圧</u>	英国と同じ

但し、____部の日本における効能・効果は手術時においてのみであり、_____部の効能・効果、用法・用量については、日本の承認事項と異なる。

(注) 承認されている効能・効果

手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置

(注) 承認されている用法・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 (150 μ g/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。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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）で乳汁中への移行が認められている。]

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	C (2019年3月)

参考:分類の概要

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

XIII. 備考

その他の関連資料

