

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

短時間作用型 $\beta_1$ 遮断剤  
エスモロール塩酸塩製剤

**ブレビブロック<sup>®</sup>注 100mg**

**BREVIBLOC<sup>®</sup> inj. 100mg**

©登録商標

剤形	水性注射剤（溶液、無色バイアル）
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 エスモロール塩酸塩 100mg
一般名	和名：エスモロール塩酸塩（JAN） 洋名：esmolol hydrochloride（JAN）、esmolol（r-INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2002年12月10日
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 受付時間：9：00～17：00（土日祝日、当社休日を除く） 医薬関係者向けホームページ <a href="https://www.maruishi-pharm.co.jp/medicalstaffs">https://www.maruishi-pharm.co.jp/medicalstaffs</a>

本IFは2023年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987211740105

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領 2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領 2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	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、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. 添付溶解液の組成及び容量	4
4. 力価	4
5. 混入する可能性のある夾雑物	4
6. 製剤の各種条件下における安定性	4
7. 調製法及び溶解後の安定性	5
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
9. 溶出性	5
10. 容器・包装	5
11. 別途提供される資材類	5
12. その他	5
V. 治療に関する項目	5
1. 効能又は効果	5
2. 効能又は効果に関連する注意	5
3. 用法及び用量	6
4. 用法及び用量に関連する注意	6
5. 臨床成績	6
VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 薬理作用	11
VII. 薬物動態に関する項目	11
1. 血中濃度の推移	11
2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 母集団（ポピュレーション）解析	13
4. 吸収	13
5. 分布	13
6. 代謝	14
7. 排泄	15
8. トランスポーターに関する情報	15
9. 透析等による除去率	15
10. 特定の背景を有する患者	15
11. その他	15

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 .....	15
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	16
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	16
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	16
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	18
7. 相互作用 .....	21
8. 副作用 .....	24
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	26
10. 過量投与 .....	26
11. 適用上の注意 .....	27
12. その他の注意 .....	27
IX. 非臨床試験に関する項目 .....	27
1. 薬理試験 .....	27
2. 毒性試験 .....	28
X. 管理的事項に関する項目 .....	30
1. 規制区分 .....	30
2. 有効期間 .....	30
3. 包装状態での貯法 .....	30
4. 取扱い上の注意 .....	30
5. 患者向け資材 .....	30
6. 同一成分・同効薬 .....	30
7. 国際誕生年月日 .....	30
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	30
9. 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 .....	30
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	30
11. 再審査期間 .....	30
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	31
13. 各種コード .....	31
14. 保険給付上の注意 .....	31
X I. 文献 .....	31
1. 引用文献 .....	31
2. その他の参考文献 .....	32
X II. 参考資料 .....	33
1. 主な外国での発売状況 .....	33
2. 海外における臨床支援情報 .....	33
X III. 備考 .....	34
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 .....	34
2. その他の関連資料 .....	34

## 略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

# 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 年に米国で開発されたエスモロール塩酸塩を有効成分とする短時間作用型の  $\beta_1$  遮断剤である。1986 年に米国 FDA で承認され、欧米等の諸外国で発売されている。本邦では丸石製薬株式会社が 1994 年に開発を開始し、2002 年 10 月に「手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置」の効能又は効果で製造販売承認を取得し、2008 年 3 月に「急速静脈内投与後の持続静脈内投与」の用法及び用量追加の製造販売承認一部変更承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

1. ブレビブロック注はエスモロール塩酸塩を有効成分とする短時間作用性の  $\beta_1$  遮断剤である。（「I. 1. 開発の経緯」「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）
2. ブレビブロック注の効能又は効果は「手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置」で、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ある。（「V. 1. 効能又は効果」「V. 3. 用法及び用量」の項参照）
3. エスモロール塩酸塩の  $\beta_1$  選択性（ $\beta_1/\beta_2$  比）は 44.67 と、主に心臓に存在する  $\beta_1$  受容体を選択性を示した。（*in vitro*（モルモット）<sup>1)</sup>）（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
4. エスモロール塩酸塩はその構造式にエステル基を有し、血球中エステラーゼにより代謝（加水分解）される<sup>2,3)</sup>。（「VII. 5. 代謝」の項参照）
5. ブレビブロック注の健康成人における単回静脈内投与（急速静脈内投与）時の半減期は 3.6 分<sup>3)</sup>、持続静脈内投与時の半減期は 8.27 分<sup>4)</sup>であった。（「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
6. 重大な副作用として、心不全、末梢性虚血、心停止、高度徐脈、房室ブロック、気管支痙攣、呼吸困難、喘鳴、痙攣発作、血栓性静脈炎、肺水腫、低血圧が報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

本剤は、「手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置」に使用する水性注射剤で、使用時に希釈調製の必要がない。（「V. 1. 効能又は効果」「III. 1. (1) 外観・性状」の項参照）

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023 年 7 月 20 日時点)

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

2002 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、2008 年 3 月 19 日に下線部の用法及び用量が追加承認され、承認条件が解除となった。

〔用法及び用量〕（下線部\_\_\_\_\_の用法及び用量が追加承認）

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。

引き続き持続投与を行う場合は、0.9 mL/kg/時（150  $\mu$ 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) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

該当しない（RMP 策定対象外の事例）

## II. 名称に関する項目

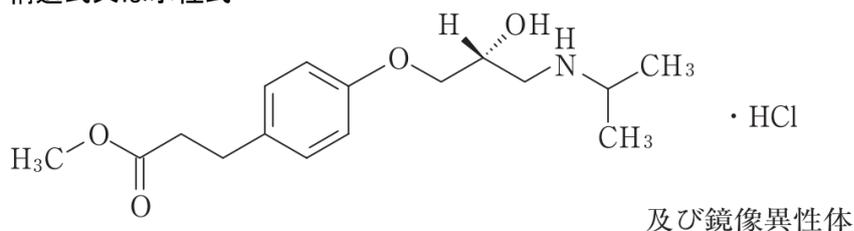
### 1. 販売名

- (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 ( $\beta$ 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  $\beta$ -アドレナリン受容体遮断剤

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{16}H_{25}NO_4 \cdot HCl$   
分子量: 331.83

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名: エスマロール塩酸塩 (塩酸エスマロール) 治験番号: MR5H3

## 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  $pK_a=9.5$  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

エスモロール塩酸塩の水溶液 (1→200) は旋光性がない。

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℃・60%RH 暗所	24,36 ヵ月*注	ほとんど変化なし
加速試験		40℃・75%RH 暗所	6ヵ月	ほとんど変化なし
苛酷試験	無色ガラス瓶 (密栓)	50℃・75%RH 暗所	6週	ほとんど変化なし
		50℃・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。
	無色ガラス瓶 (開栓)	60℃・75%RH 暗所	3週	上記条件 (50℃・75%RH (開栓)) 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 (開栓) の場合より大きかった。
		25℃ D65 ランプ 1200lx	6週	ほとんど変化なし
光	無色ガラス シャーレ (開放)	25℃ D65 ランプ 1200lx	6週	ほとんど変化なし

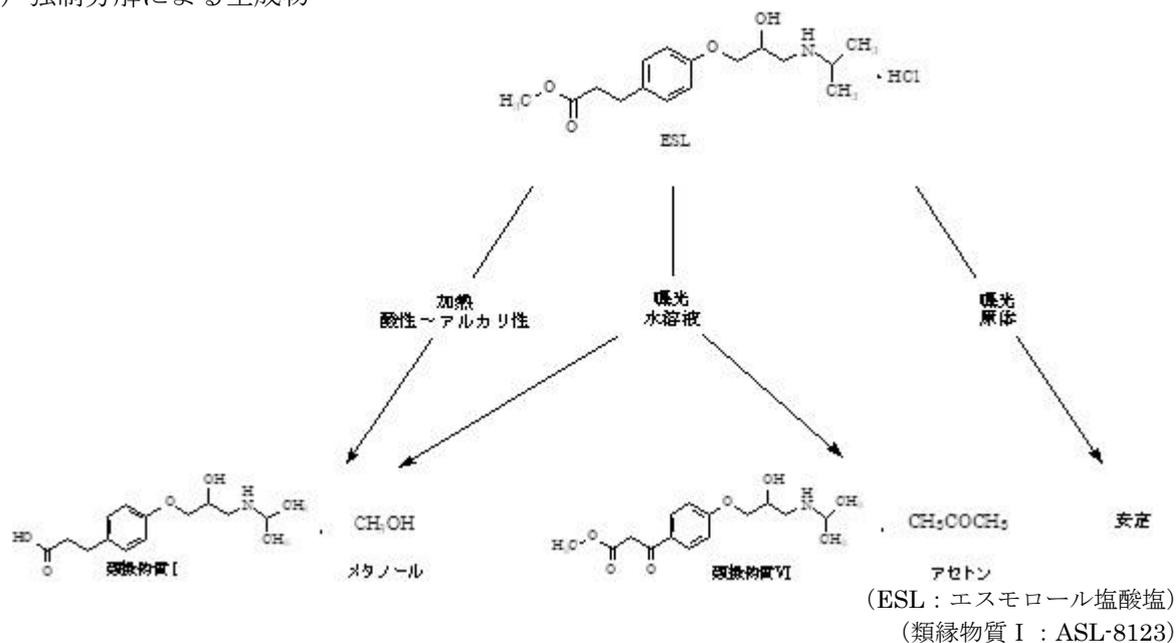
測定項目：性状、確認試験、pH、融点、純度試験 (類縁物質)、含量

RH：相対湿度

\*注 国内データ3ロットと海外データ1ロットは36ヵ月、海外データ2ロットは24ヵ月で実施

※ 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。

(2) 強制分解による生成物



3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 沈殿反応 (第二級アミンのライネッケ塩による確認試験)
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法
- (4) 塩化物の定性反応

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

水性注射剤（溶液、無色バイアル）

###### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ブレビブロック注 100mg
性状	無色～微黄色澄明の液で、わずかに酢酸のにおいがある。

###### (3) 識別コード

該当しない

###### (4) 製剤の物性

pH：4.5～5.5

浸透圧比：約 0.4（生理食塩液に対する比）

###### (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体（窒素置換等）の有無：なし  
バイアル内は常圧である。

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ブレビブロック注 100mg
有効成分	1 バイアル（10mL）中 エスモロール塩酸塩 100mg
添加剤	1 バイアル（10mL）中 酢酸ナトリウム水和物 28mg、氷酢酸 5.46mg、pH 調節剤

###### (2) 電解質等の濃度

Na 20.6mEq/L

Cl 30.1mEq/L

###### (3) 熱量

該当しない

##### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

##### 4. 力価

該当しない

##### 5. 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

（「III. 2. 有効成分の各種条件下における安定性（(2) 強制分解による生成物）」の項参照）

##### 6. 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。
			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。
			60℃・75%RH 暗所	3 ヶ月	上記条件（50℃・75%RH）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 の場合より大きかった。

試験	保存形態		保存条件	保存期間	試験結果*
苛酷試験	温度・湿度	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 (50℃・75%RH、60℃・75%RH) 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 1200lx	6 週	類縁物質のわずかな増加が認められたが、含量の低下は認められなかった。

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験 (類縁物質)、実容量試験、エンドトキシン、 [RH：相対湿度]  
不溶性微粒子、無菌、含量

※ 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。

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

10mL [10 バイアル]

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

バイアル (瓶)：ガラス、ゴム栓：ゴム、金属キャップ：アルミ、  
プラスチックキャップ：ポリエチレン

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

## 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又効果に関連する注意

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。[8.1 参照]

(解説)

洞性頻脈では、心臓そのものに異常があることが少なく、他の要因 (甲状腺機能亢進症、発熱、貧血など) が原因となることがあり、また、他の原因がないにもかかわらず洞性頻脈をきたす例 (不適切洞性頻脈症候群) があるため、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。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 (8.1)」の項参照)

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人には1回 0.1mL/kg (塩酸エスモロールとして 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 µg/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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[16.1.1、17.1.2 参照]

7.2 褐色細胞腫又はパラガングリオーマ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。[2.7、9.1.10 参照]

7.3 国内臨床試験において、本剤 150 µg/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 µg/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。

(解説)

7.1 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。

(「V. 5. (5) 患者・病態別試験 (17.1.2 国内第Ⅲ相試験①)」「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 (16.1.1 単回投与 (繰り返し投与のシミュレーション))」の項参照)

7.2 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り、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<sup>5)</sup>ため、褐色細胞腫の患者へは本剤を単独投与せず、α遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断剤を併用すること。

「褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018」<sup>6)</sup>において、従来、褐色細胞腫とパラガングリオーマの総称として慣用的に用いられてきた「褐色細胞腫」について、新たに「褐色細胞腫・パラガングリオーマ」と定義されたことで、厚生労働省で電子添文の用語の見直しが行われた。2023年3月14日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡「医薬品 (体外診断用医薬品を除く) の使用上の注意における「褐色細胞腫」の用語について」<sup>7)</sup>に基づき、「褐色細胞腫」を「褐色細胞腫又はパラガングリオーマ」に改訂した。[2023年7月20日付 使用上の注意改訂] (「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 (2.7)」「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 (9.1.10)」の項参照)

7.3 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。[2008年3月付「急速静脈内投与後の持続投与による使用」の用法及び用量追加に伴う使用上の注意改訂]

(「V. 5. 臨床成績」「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

国内臨床試験一覧

試験区分		試験の種類	対象	症例数	用法及び用量
第Ⅰ相試験	持続静脈内投与	非盲検	健常成人	24例	25, 50, 100, 200 µg/kg/分の1時間持続静脈内投与
	急速静脈内投与①	非盲検	健常成人	18例	250, 500, 1000 µg/kgの急速静脈内投与
	運動負荷試験	非盲検	健常成人	6例	200 µg/kg/分の1時間持続静脈内投与
前期第Ⅱ相試験		非盲検	手術及び麻酔時の頻脈	28例	250, 500, 1000 µg/kgの急速静脈内投与

試験区分		試験の種類	対象	症例数	用法及び用量
後期第Ⅱ相試験		二重盲検	手術及び麻酔時の頻脈	プラセボ 30 例 ESL92 例	0 (プラセボ), 250, 500, 1000 $\mu$ g/kg の急速静脈内投与
第Ⅲ相試験	比較試験	二重盲検	手術及び麻酔時の頻脈	プラセボ 15 例 ESL13 例	0 (プラセボ), 1000 $\mu$ g/kg の急速静脈内投与
	一般臨床試験①	非盲検		94 例	1000 $\mu$ g/kg の急速静脈内投与
	一般離床試験②	非盲検		20 例	
持続用量検討試験 (第Ⅱ/Ⅲ相)		非盲検	手術時の上室性頻脈性不整脈	I 群 : 21 例 II 群 : 19 例	1mg/kg の急速静脈内投与後、150 又は 300 $\mu$ g/kg/分 で 5 分間投与し、その後は 300 $\mu$ g/kg/分までの投与速度で調節 (急速静脈内投与後 60 分間の持続投与) I 群 : 1mg/kg+150 $\mu$ g/kg/分 II 群 : 1mg/kg+300 $\mu$ g/kg/分
臨床薬理試験 (薬物動態試験)	急速静脈内投与②	クロスオーバー (非盲検)	健康成人	6 例 (延べ 18 例)	250, 500, 1000 $\mu$ g/kg の急速静脈内投与
	高齢者における検討	非盲検	健康高齢者	6 例	1000 $\mu$ g/kg の急速静脈内投与

#### 海外臨床試験一覧

試験の種類	試験実施計画書番号	対象	症例数	用法及び用量
二重盲検	8052-87-129	手術及び麻酔時の頻脈及び高血圧	48 例	0 (プラセボ), 50, 100mg の急速静脈内投与
二重盲検	8052-88-169	手術及び麻酔時の頻脈及び高血圧	48 例	0 (プラセボ), 50, 100mg の急速静脈内投与
二重盲検	8052-88-149	手術及び麻酔時の頻脈及び高血圧	45 例	0 (プラセボ), 50, 100mg の急速静脈内投与
二重盲検	8052-87-114	手術及び麻酔時の頻脈及び高血圧	38 例	0 (プラセボ), 25, 50, 75mg の急速静脈内投与
非盲検	8052-85-77	手術及び麻酔時の頻脈及び高血圧	28 例	0.5mg/kg+150 $\mu$ g/kg/分, 1mg/kg+150 $\mu$ g/kg/分, 1mg/kg+300 $\mu$ g/kg/分 及び 1mg/kg を急速静脈内投与

## (2) 臨床薬理試験

忍容性試験：国内第Ⅰ相試験<sup>4,8)</sup>

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 (エスモロール塩酸塩 25、50、100、200  $\mu$ g/kg/分：各投与群 6 例)、急速静脈内投与試験 (エスモロール塩酸塩 250、500、1000  $\mu$ g/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 (エスモロール塩酸塩 200  $\mu$ 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  $\mu$ g/kg/分投与時に軽度の倦怠感 (1 例)、50  $\mu$ g/kg/分投与時に軽度の頭重感 (1 例)、200  $\mu$ 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  $\mu$ g/kg/分×1 時間、急速静脈内投与では 1000  $\mu$ g/kg までの忍容性が確認された。

200  $\mu$ 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及び用量

通常、成人には 1 回 0.1mL/kg (塩酸エスモロールとして 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  $\mu$ 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) 用量反応探索試験

国内前期第Ⅱ相試験<sup>9,10)</sup>

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エスモロール塩酸塩 250、500 及び 1000  $\mu$ g/kg を急速静脈内投与した。解析から除外となった 1000  $\mu$ g/kg 群の 1 例を除く 27 例での結果、各投与群における徐拍率 (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 250  $\mu$ g/kg 群が 22.0 $\pm$ 11.0% (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、500  $\mu$ g/kg 群が 26.4 $\pm$ 5.0%及び 1000  $\mu$ g/kg 群が 30.0 $\pm$ 5.8%であり、高用量ほど徐拍率は大きくなる傾向が認められた。徐拍率判定時間は、250  $\mu$ g/kg 群、500  $\mu$ g/kg 群及び 1000  $\mu$ g/kg 群のそれぞれで投与終了後 3.9 $\pm$ 4.9 分、2.3 $\pm$ 1.2 分、2.1 $\pm$ 0.9 分であり最大徐拍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(徐拍率 15%以上を示した症例の割合、以下同様)は、250  $\mu$ g/kg 群、500  $\mu$ g/kg 群及び 1000  $\mu$ g/kg 群のそれぞれで 57.1%、100%及び 100%であり、500  $\mu$ g/kg 以上の全例で臨床的に有効とされる徐拍効果が得られた。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 250  $\mu$ g/kg 群で 30.0% (3/10 例)、500  $\mu$ g/kg 群で 0% (0/9 例)及び 1000  $\mu$ g/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

注) 承認されている用法及び用量

通常、成人には 1 回 0.1mL/kg (塩酸エスモロールとして 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  $\mu$ 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) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

<単回静脈内投与(急速静脈内投与)>

###### i) 国内後期第Ⅱ相試験<sup>11,12)</sup>

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)の処置におけるエスモロール塩酸塩の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、250、500 及び 1000  $\mu$ g/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。解析から除外となった 500  $\mu$ g/kg 群の 1 例を除く 121 例について、プラセボ、250、500 及び 1000  $\mu$ g/kg 群の徐拍率(投与直前値に対する投与終了後 5 分以内の最大心拍数変動量の%)はそれぞれ 4.3 $\pm$ 11.1%、20.7 $\pm$ 8.0%、23.4 $\pm$ 6.1%及び 26.7 $\pm$ 6.4%であり、本薬群間で投与量に応じた徐拍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、徐拍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 $\pm$ 22.6%であったのに対し、250、500 及び 1000  $\mu$ g/kg の各投与群では 27.0 $\pm$ 17.0%、28.2 $\pm$ 16.3%及び 33.1 $\pm$ 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 250、500 及び 1000  $\mu$ g/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徐拍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 1000  $\mu$ g/kg が妥当であると考えられた。

注) 承認されている効能又は効果

手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置

注) 承認されている用法及び用量

通常、成人には 1 回 0.1mL/kg (塩酸エスモロールとして 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  $\mu$ 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。

###### ii) 国内第Ⅲ相比較試験<sup>13,14)</sup>

後期第Ⅱ相試験により推奨用量として 1000  $\mu$ g/kg が得られたことより、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)の処置における本用量の有効性の検証を目的にプラセボを対照薬として、麻酔時に頻脈を発現した患者 13 例に、エスモロール塩酸塩 1000  $\mu$ g/kg を二重盲検下で急速静脈内投与したときの二重盲検群間比較試験を実施した。解析から除外となったプラセボ群の 1 例を除く 27 例の結果、徐拍率(投与直前値に対する投与終了後

5分以内の最大心拍数変動量の%)は、プラセボ群で $8.2 \pm 13.0\%$ 、本薬群で $26.4 \pm 7.7\%$ であり、本薬群の徐拍率はプラセボ群に比較して有意に優れていた (Student の t 検定、 $p=0.0002$ )。頻脈改善率はプラセボ群が $28.6\%$ 、本薬群が $100\%$ であり、徐拍率と同様に本薬群が有意に優れていた (Wilcoxon 2 標本検定、 $p=0.001$ )。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 $15.4\%$  (2/13 例) であり、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。

注) 承認されている効能又は効果

手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置

<持続静脈内投与>

国内第Ⅱ相／第Ⅲ相試験 (持続投与) (国内持続用量検討試験：No.PR-ESM-P4-A)<sup>15)</sup>

手術時の上室性頻脈性不整脈に対するエスモロール塩酸塩の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することを目的に、手術時に 100 拍/分以上の上室性頻脈性不整脈を発現した 20 歳以上の患者 40 例を対象に、エスモロール塩酸塩を 30 秒間かけて  $1000 \mu\text{g}/\text{kg}$  急速静脈内投与した後、引き続いて  $150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  で投与する群<Ⅰ群>又は  $300 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  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。安定時における徐拍率は、Ⅰ群で $35.89 \pm 9.06\%$ 、Ⅱ群で $31.53 \pm 13.93\%$ で、Ⅰ群及びⅡ群ともに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%以上の徐拍化) を維持するための主維持投与速度は、Ⅰ群では $140.7 \pm 36.9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、Ⅱ群では $258.9 \pm 94.8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ であった。有効率 (有効 (15%以上の徐拍化) 以上を示した症例の割合) は、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) では $83.3\%$  (25/30 例)、Ⅰ群 $82.4\%$  (14/17 例)、Ⅱ群 $84.6\%$  (11/13 例) で両群ともほぼ同様であった。副作用は $57.5\%$  (23/40 例) に認められ、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、 $150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  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  $300 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  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) 承認されている用法及び用量

通常、成人には 1 回  $0.1\text{mL}/\text{kg}$  (エスモロール塩酸塩として  $1\text{mg}/\text{kg}$ ) 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、 $0.9\text{mL}/\text{kg}/\text{時}$  ( $150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ) 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) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

#### i) 国内第Ⅲ相試験<sup>①16,17)</sup>

手術及び麻酔時の頻脈 (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) の処置におけるエスモロール塩酸塩  $1000 \mu\text{g}/\text{kg}$  を非盲検下で急速静脈内投与した時の安全性 (特に低血圧発現率) の検討を目的に試験を実施した。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 94 例であり、解析から除外となった 2 例を除く 92 例での結果、副作用は、低血圧が $17.4\%$  (16/92 例) にみられ、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。判定不能となった 1 例を除く 91 例での有効率 (15%以上の徐拍化) は $95.6\%$  (87/91 例) であり、うち、心房細動 1 例の徐拍率は $22.0\%$ であった。

また、9 例においては 20~34 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 例)、3 回目投与で $100\%$  (3/3 例)、4 回目投与で $100\%$  (1/1 例)

であり、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。

注) 承認されている効能又は効果

手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置

ii) 国内第Ⅲ相試験②<sup>18,19)</sup>

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、エスモロール塩酸塩 1000 μg/kg を非盲検下で急速静脈内投与した時の安全性（特に低血圧発生率）の検討を目的に試験を実施した。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 20 例での副作用は、低血圧が 15%（3/20 例）にみられ、程度は軽度から中等度で重篤なものはなかった。また、有効率（15%以上の徐拍化）は 60.0%（12/20 例）であった。

注) 承認されている効能又は効果

手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置に関する使用成績調査（終了）

ブレビブロック注 100mg（以下、本剤）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らるる要因を把握することを目的として、下記の使用成績調査が実施された。

①使用成績調査（急速静脈内投与）：2002 年 10 月の承認に係る使用成績調査

再審査期間：8 年（2002 年 10 月 8 日～2010 年 10 月 7 日）

連続調査方式、1,541 例

②使用成績調査（持続静脈内投与）：2008 年 3 月に用法及び用量の一部変更（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実施

再審査期間：①の残余期間（2008 年 3 月 19 日～2010 年 10 月 7 日）

連続調査方式、334 例

※使用成績調査における副作用・感染症の発現状況は「Ⅷ. 8. 副作用（◆副作用頻度一覧表）」の項参照

（結果詳細はブレビブロック注 100mg 再審査報告書（2012 年 3 月 26 日）参照）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

2002 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、国内第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（持続投与）（国内持続用量検討試験：No.PR-ESM-P4-A）が実施された。

（「Ⅴ.（4）1）有効性検証試験」の項参照）

(7) その他

海外臨床試験

手術時の頻脈処置を目的とした臨床試験（二重盲検又は非盲検）において、75 及び 100mg 投与時の有効率（15%以上の徐拍化を認めた症例の割合）は 84.9%（73/86 例）であった<sup>20)</sup>。

75 及び 100mg 投与時の試験別の有効率（15%以上の徐拍化を認めた症例の割合）

試験実施 計画書番号	8052-87-129	8052-88-169	8052-88-149	8052-87-114	8052-85-77	合計
試験の種類	二重盲検	二重盲検	二重盲検	二重盲検	非盲検 (オープン)	
有効率 (%)	100 (17/17)	93.8 (15/16)	46.7 (7/15)	93.3 (14/15)	87.0 (20/23)	84.9 (73/86)

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

β遮断剤

一般名：プロプラノロール塩酸塩、ランジオロール塩酸塩 等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

## 2. 薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序

主に心臓に存在する  $\beta_1$  受容体に作用し、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<sup>21,22)</sup>。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) $\beta$ 受容体遮断作用

- ①モルモット摘出右心房 ( $\beta_1$  受容体標本) 及び摘出気管 ( $\beta_2$  受容体標本) 並びにラット心臓膜画分標本 ( $\beta_1$  受容体標本) 及び肺膜画分標本 ( $\beta_2$  受容体標本) を用いて、エスマロール塩酸塩の  $\beta$  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  $\beta_1/\beta_2$  比は 44.67 (pA<sub>2</sub> 値として  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  それぞれ 6.82、5.18) 及び 2.23 (Ki 値として  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  それぞれ 5.17、11.50  $\mu\text{mol/L}$ ) であり、 $\beta_1$  受容体選択性を示した<sup>1)</sup>。また、プロプラノロール塩酸塩ではそれぞれの  $\beta_1/\beta_2$  比は 0.29 (pA<sub>2</sub> 値として  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  それぞれ 8.85、9.38) 及び 0.37 (Ki 値として  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  それぞれ 4.03、1.47nmol/L)、メトプロロール酒石酸塩では 12.64 (pA<sub>2</sub> 値として  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  それぞれ 8.04、6.93) 及び 1.07 (Ki 値として  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  それぞれ 1.04、1.11  $\mu\text{mol/L}$ ) であった<sup>1)</sup>。
- ②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、エスマロール塩酸塩は抑制作用を示し ( $\beta$  受容体遮断作用)、30~300  $\mu\text{g/kg/分}$  を持続静脈内投与したときのそれぞれの pA<sub>2</sub> 値は 7.19±0.03 及び 7.46±0.10 であった<sup>1)</sup>。また、10~100  $\mu\text{g/kg/分}$  の持続静脈内投与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、エスマロール塩酸塩では 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<sup>1)</sup>。

#### 2) 抗不整脈作用

エスマロール塩酸塩はイヌにおけるイソプロテレノール投与又は右星状交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±4.5  $\mu\text{g/kg/分}$  及び 249  $\mu\text{g/kg}$  であった<sup>1),23-24)</sup>。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、10 及び 100  $\mu\text{g/kg}$  の急速静脈内投与、1 及び 10  $\mu\text{g/kg/分}$  の持続静脈内投与により有意な抑制作用を示した<sup>24)</sup>。

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

エスマロール塩酸塩は  $3 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-5} \text{mol/L}$  でモルモット摘出右心房の拍動数を増加 ( $3 \times 10^{-6} \text{mol/L}$  で最大 102.4%) させたことから、ISA を有すると考えられた<sup>1)</sup>。

#### 4) 膜安定化作用 (MSA : membrane stabilized action)

エスマ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<sup>1)</sup>。

### (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

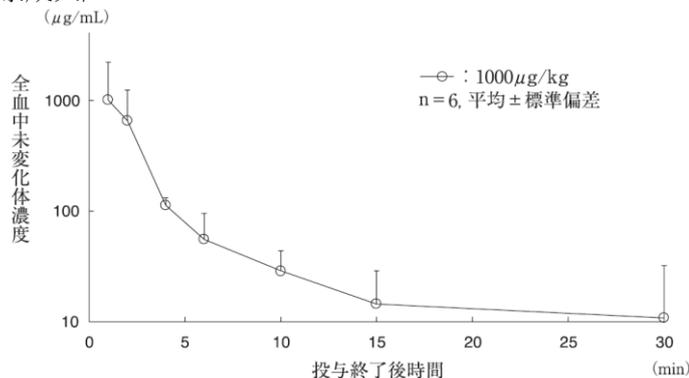
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

(健康成人)



健康成人 6 例にエスモロール塩酸塩を 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の用量で 30 秒間かけて単回静脈内投与したとき、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 (表 1)。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<sup>3)</sup>。

表 1

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

(平均 $\pm$ 標準偏差)

〈手術患者〉

手術患者にエスモロール塩酸塩を 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の用量で 30 秒間かけて単回静脈内投与したとき、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 (表 2)<sup>10)</sup>。

表 2

対象	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	測定時期 (投与終了時)		
		1 分	2 分	15 分
健康成人 <sup>3)</sup>	1000	1.01 $\pm$ 1.21	0.65 $\pm$ 0.58	0.01 $\pm$ 0.01
手術患者	1000	3.49 $\pm$ 1.90	0.59 $\pm$ 0.32	0.05 $\pm$ 0.04

(平均 $\pm$ 標準偏差) (単位:  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

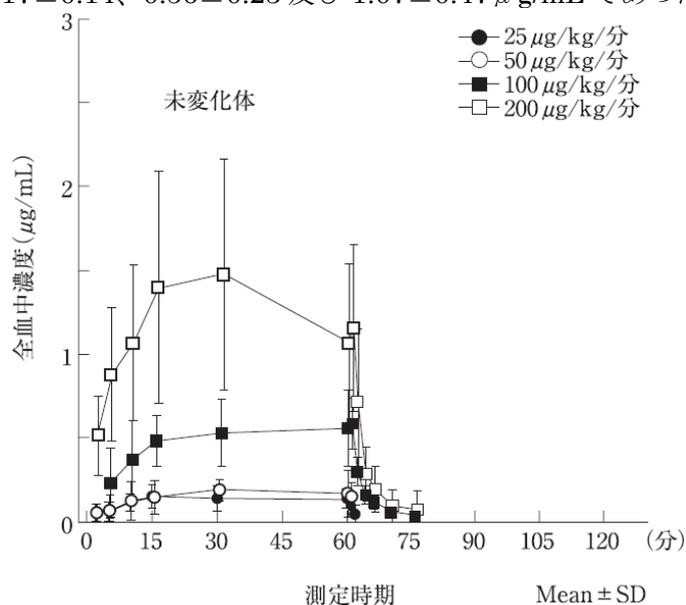
〈繰り返し投与のシミュレーション〉

健康成人にエスモロール塩酸塩を 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の用量で 30 秒間かけて単回静脈内投与したときの 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<sup>25)</sup>。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 (7.1)」の項参照)

## 2) 持続投与

〈健康成人〉

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 1 時間持続静脈内投与したとき (各用量 6 例)、全血中未変化体濃度 (平均 $\pm$ 標準偏差) は、それぞれ 0.14 $\pm$ 0.06、0.17 $\pm$ 0.14、0.56 $\pm$ 0.23 及び 1.07 $\pm$ 0.47  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった<sup>26)</sup>。



〈手術患者〉

手術患者にエスモロール塩酸塩を 150  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  (13 例) 及び 300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  (9 例) で 1 時間持続投与したときの投与終了時における全血中未変化体濃度 (平均 $\pm$ 標準偏差) はそれぞれ 2.09 $\pm$ 0.87  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 3.03 $\pm$ 1.56  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった<sup>15)</sup>。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

モルヒネ、ジゴキシシン、ワルファリン (外国人データ)<sup>27)</sup>

健康成人にエスモロール塩酸塩 (300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ) とモルヒネ (3mg) を併用 (10 例) した

とき、未変化体の定常状態での全血中濃度は単独投与時と比較して 46%上昇した。ジゴキシンとの併用 (12 例) では、ジゴキシンの血清中濃度は単独投与時と比較して 9.6~19.2% 上昇したが、未変化体の定常状態での全血中濃度の有意な上昇は認められず、また、ワルファリンとの併用では、ワルファリンの血漿中及び未変化体の定常状態での全血中濃度の有意な上昇は認められなかった。

<参考>

麻酔薬との併用作用 (イヌ) <sup>28)</sup>

セボフルラン及びプロポフォール麻酔下において全血中未変化体濃度は無麻酔下に比べ 2~3.5 倍増加したが、消失半減期に差はみられなかった。麻酔下での全血中未変化体濃度の増加は、麻酔による心拍出量の低下によるものと考えられた。

エステラーゼで代謝される薬物との代謝拮抗作用 (イヌ及びヒト全血中 (*in vitro*)) <sup>28)</sup>

イヌ及びヒト全血中 (*in vitro*) でのエスモロール塩酸塩の消失半減期に対してサクシニルコリン、プロカイン、クロプロカイン及びアセチルコリンは影響しなかった。

(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

## 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) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス <sup>3)</sup>

健康成人：CL=243.4±61.1mL/min/kg (n= 6、1000 μg/kg 単回静脈内投与)

高齢者：CL=135.1±69.6mL/min/kg (n= 6、1000 μg/kg 単回静脈内投与)

(「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」

「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

### (5) 分布容積

健康成人：Vd=1320.3±696.3mL/kg (n= 6、1000 μg/kg 単回静脈内投与)

高齢者：Vd=2010.5±2009.4mL/kg (n= 6、1000 μg/kg 単回静脈内投与)

(「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」

「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

該当しない

## 5. 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

妊娠 12 日目及び 18 日目のラットに <sup>14</sup>C-エスモロール塩酸塩を 20mg/kg の用量で静脈内投与したとき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、羊水及び胎児中の放射能濃度はいずれの妊娠期間においても母体血漿中濃度よりも低く、胎児 1 匹あたりの放射能の分布量はいずれの時点においても投与量の 0.074% 以下であった。また、胎児中の放射能は時間経過とともに減少し、投与 24 時間後には投与 20 分後の放射能の約 1/10 にまで低下した <sup>29)</sup>。

妊娠ラット（妊娠 12 日目及び 18 日目）に  $^{14}\text{C}$ -エスモロール塩酸塩を静脈内投与（20mg/kg）後の母体組織（血漿、子宮、胎盤、羊水）及び胎児中の放射能濃度 <sup>29)</sup>

投与時間 組織	濃度 ( $\mu\text{g equiv. / g or mL}$ )					
	妊娠 12 日目			妊娠 18 日目		
	20 分	8 時間	24 時間	20 分	8 時間	24 時間
血漿	24.0 ± 4.4	0.6 ± 0.1	0.1 ± 0.0	25.0 ± 4.8	0.7 ± 0.2	0.1 ± 0.0
子宮	14.1 ± 3.7	0.5 ± 0.1	0.1 ± 0.0	13.6 ± 2.3	0.6 ± 0.2	0.1 ± 0.0
胎盤	13.4 ± 0.9	0.8 ± 0.2	0.1 ± 0.0	19.1 ± 1.8	1.4 ± 0.3	0.3 ± 0.0
羊水	1.6 ± 0.6	1.2 ± 0.4	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.3	0.9 ± 0.2
胎児	3.1 ± 2.8	0.9 ± 0.3	0.3 ± 0.1	4.0 ± 1.4	1.8 ± 0.6	0.5 ± 0.1

数値は平均値 ± 標準偏差 (n=3) ND: 検出されず (検出限界: バックグラウンド値の 1.5 倍)

### (3) 乳汁への移行性

分娩後 10 日目の授乳ラットに  $^{14}\text{C}$ -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、投与 24 時間後には投与 1 時間後の約 1/80 まで低下した <sup>29)</sup>。  
(「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

### (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

臓器・組織内分布

雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -エスモロール塩酸塩を 20mg/kg の用量で静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度を測定した。ほとんどの臓器・組織で血液よりも高い放射能濃度を示した。投与 5 分後では、腎臓及び肺に特に高い放射能を認め、副腎、甲状腺、脾臓、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放射能の約 2 倍の濃度で推移し、全血中放射能の消失に伴って減少した。大腸では投与 8 時間後に放射能濃度の上昇がみられた。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・組織はみられなかった <sup>29)</sup>。

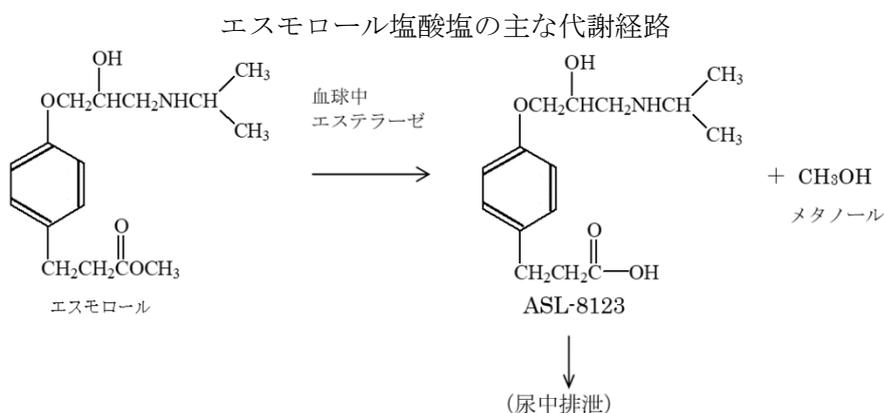
### (6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿: 34~42% (*in vitro*, n=3,  $^{14}\text{C}$ -エスモロール塩酸塩濃度 0.01~20  $\mu\text{g/mL}$ ) <sup>29)</sup>

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

エスモロール塩酸塩は血球中エステラーゼにより代謝（加水分解）される <sup>2,3)</sup>。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 <sup>2)</sup>。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

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>

エスマロール塩酸塩及び 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 μmol/L) のブフラロール 1'-水酸化反応に対して、100 及び 500 μmol/L のエスマ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活性比、存在比率

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マロール塩酸塩の 1/1000 以下であった。

7. 排泄

健康成人 6 例にエスマロール塩酸塩を 1000 μg/kg の用量で 30 秒間かけて単回静脈内投与した場合、投与後 24 時間までに未変化体としては 1% 以下、代謝物である ASL-8123 は約 80% が尿中に排泄された<sup>3)</sup>。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者

血液透析又は腹膜透析患者 12 例にエスマロール塩酸塩を 150 μg/kg/分の投与量で 4 時間静脈内持続投与したとき、全血中の ASL-8123 の半減期が約 10 倍に延長し、尿中への排泄が遅延した<sup>30)</sup> (外国人データ)。

肝機能障害患者

肝障害患者 9 例にエスマロール塩酸塩を 200 μg/kg/分の投与量で 4 時間静脈内持続投与したとき、未変化体及び代謝物の全血中薬物動態には影響はなかった<sup>31)</sup> (外国人データ)。

高齢者

高齢者 (70~76 歳、6 例) にエスマロール塩酸塩を 1000 μg/kg の用量で 30 秒間かけて単回静脈内投与したとき、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<sup>3)</sup>。

Cmax (μg/mL)	AUC (μg・min/mL)	t1/2 (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)

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
- 2.1 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
  - 2.2 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。]

- 2.3 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。〕
- 2.4 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。〕
- 2.5 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。〕
- 2.6 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。〕
- 2.7 未治療の褐色細胞腫又はパラグングリオーマの患者〔7.2、9.1.10 参照〕

(解説)

- 2.1 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<sup>32)</sup>、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<sup>33)</sup>。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。
- 2.2 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<sup>34)</sup>。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。
- 2.3 本剤は、β<sub>1</sub>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<sup>35)</sup>。
- 2.4 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。
- 2.5 本剤のβ<sub>1</sub>遮断作用により心拍出量が抑制され症状が悪化するおそれがある。また、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<sup>36)</sup>。
- 2.6 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<sup>37)</sup>、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。
- 2.7 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<sup>38)</sup>、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<sup>39)</sup>。  
「褐色細胞腫・パラグングリオーマ診療ガイドライン 2018」<sup>6)</sup>において、従来、褐色細胞腫とパラグングリオーマの総称として慣用的に用いられてきた「褐色細胞腫」について、新たに「褐色細胞腫・パラグングリオーマ」と定義されたことで、厚生労働省で電子添文の用語の見直しが行われた。2023年3月14日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡「医薬品（体外診断用医薬品を除く）の使用上の注意における「褐色細胞腫」の用語について」<sup>7)</sup>に基づき、「褐色細胞腫」を「褐色細胞腫又はパラグングリオーマ」に改訂した。  
〔2023年7月20日付 使用上の注意改訂〕

（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意（7.2）」

「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者（9.1.10）」の項参照）

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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 PressureProduct (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。〔5.参照〕
- 8.2 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が高くない場合（12000以下）でも本剤を必要とすることがある。
- 8.3 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。

- 8.4 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。
- 8.5 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。  
[11.1.1、13.2.3 参照]
- 8.6 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。
- 8.7 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。
- 8.8 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。

(解説)

- 8.1 心筋酸素需要の指標として Rate Pressure Product (RPP：収縮期血圧×心拍数)があり、特に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<sup>39)</sup>。「V. 2. 効能又は効果に関連する注意 (5.)」の項参照
- 8.2 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<sup>39)</sup>。
- 8.3 海外臨床試験において急性虚血性症候群の患者に本剤を使用し、死亡した例が 2 例報告されており、また、国内の臨床試験で発現した有害事象の中に CK (CPK) 上昇が 17 件にみられ、その内の 4 件に CK-MB (CPK-MB) 上昇 (心筋梗塞等の虚血性心疾患の指標) がみられた。
- 8.4 本剤は心臓選択性 β<sub>1</sub> 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、心電図、血圧測定などの心機能検査を行いながら慎重に投与すること。
- 8.5 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。[2008 年 3 月付「急速静脈内投与後の持続投与による使用」の用法及び用量追加に伴う使用上の注意改訂] (VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1)) (VIII. 10. 過量投与 (13.2.3)) の項参照
- 8.6、8.7 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。[2008 年 3 月付「急速静脈内投与後の持続投与による使用」の用法及び用量追加に伴う使用上の注意改訂] (VIII. 8. 副作用) の項参照

<参考>

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%)

\* 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。

- 8.8 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。[2008 年 3 月付「急速静脈内投与後の持続投与による使用」の用法及び用量追加に伴う使用上の注意改訂]

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

- |  |
|--|
| <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 低血圧症の患者<br/>心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。</p> <p>9.1.2 左室収縮機能障害のある患者<br/>心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。</p> <p>9.1.3 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者<br/>観察を十分に行い、慎重に投与すること。症状を引き起こすおそれがある。[11.1.3 参照]</p> <p>9.1.4 異型狭心症の患者<br/>症状が悪化するおそれがある。</p> <p>9.1.5 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<br/>低血糖からの回復が遅延するおそれがある。</p> <p>9.1.6 重篤な血液疾患の患者<br/>薬物の代謝・排泄に影響を受けるおそれがある。</p> <p>9.1.7 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）<br/>末梢循環障害が増悪するおそれがある。</p> <p>9.1.8 房室ブロック（I度）のある患者<br/>房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。</p> <p>9.1.9 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<br/>本剤投与により血圧低下を来すおそれがある。[11.1.5 参照]</p> <p>9.1.10 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者<br/>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。[2.7、7.2 参照]</p> |
|--|

(解説)

- 9.1.1 本剤は血圧降下作用があり、国内の臨床試験における低血圧の副作用の発生頻度が高かった（18.5%）ことから、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が悪化するおそれがある。
- 9.1.2 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<sup>37)</sup>、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。なお、既に心不全と診断されている場合には、β遮断剤の投与は禁忌である。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由（2.6）」の項参照）
- 9.1.3 β遮断剤投与によるβ<sub>2</sub>受容体の遮断は、β<sub>2</sub>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<sup>40)</sup>。また、β<sub>1</sub>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<sup>41)</sup>。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状（11.1.3）」の項参照）
- 9.1.4 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<sup>42)</sup>。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遮断剤投与により心筋の酸素需要が抑制され、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現れて冠痙攣が惹起されると考えられている<sup>43)</sup>。
- 9.1.5 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出現しにくく、低血糖発作が遅延するおそれやβ遮断剤投与中の低血糖発作の唯一の症状が発汗の場合があり<sup>40)</sup>、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<sub>1</sub>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<sub>1</sub>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<sup>44)</sup>、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。
- 9.1.6 本剤は主に血球中エステラーゼにより代謝（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。
- 9.1.7 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<sup>45)</sup>。
- 9.1.8 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<sup>46)</sup>、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、症状が悪化するおそれがある。なお、II度、III度の房室ブロックがある場合には本剤の投与は禁忌である。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由（2.3）」の項参照）

- 9.1.9 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。臨床試験において血液透析を行っている患者で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「血液透析を行なっている患者」を追記した。〔2008年3月付「急速静脈内投与後の持続投与による使用」の用法及び用量追加に伴う使用上の注意改訂〕（Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状（11.1.5）」の項参照）
- 9.1.10 添付文書の新記載要領への変更にあたり、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の項に追記した。〔2023年7月20日付 使用上の注意改訂〕（Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意（7.2）」Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由（2.7）」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

薬物の代謝・排泄が影響を受けるおそれがある。

(解説)

9.2.1 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 μg/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<sup>30)</sup>、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。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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）。

(解説)

9.5 妊娠29週の妊婦に対する脳動脈瘤手術時にエスモロール100 μg/kg/分を投与したところ、妊婦の心拍数が100回/分から65回/分に低下したと同時に、胎児の心拍数も160回/分から130回/分に減少した報告がある<sup>47)</sup>。ラットで持続投与時における本剤とその主代謝物であるASL-8123の効力を比較した場合、下表のようにβ遮断作用、平滑筋収縮抑制作用、心拍数減少等の薬理効果への寄与は、臨床は無視出来る程度と考えられるが、子宮オキシトシン収縮に対する抑制作用は本剤よりも約10倍高いものであり、本剤の高用量持続投与の場合は、注意する必要があると示唆されたことから、本項に注意事項として追記した。

表：持続投与時におけるエスモロール塩酸塩とASL-8123の効力比

	効力比（最小作用濃度比から算出） ASL-8123/エスモロール	寄与率の推定※
β遮断作用	0.001	0.024
ラット摘出子宮自動運動に及ぼす影響	1	0.962
ラット摘出子宮のオキシトシン収縮に及ぼす影響	10	0.996
ラット摘出血管に及ぼす影響 （ノルアドレナリン収縮抑制）	0.1	0.714
血圧	0.03	0.429

※エスモロールを *in vivo* で1当量持続投与した際の薬効を1としたときのASL-8123の寄与率試験結果を踏まえて、持続投与時、ASL-8123がエスモロールの25倍血中に存在すると仮定し、次式より求めた。 寄与率=25×効力比／（1×1+25×効力比）

〔2008年3月付「急速静脈内投与後の持続投与による使用」の用法及び用量追加に伴う使用上の注意改訂〕

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。

(解説)

9.6 「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 本剤の臨床試験は国内試験で 20 歳以上、海外試験で 21 歳以上を対象としている。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

- ・一般に過度の血圧低下、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。
- ・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。
- ・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。

(解説)

9.8

- ・一般に高齢者では過度の血圧低下、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とされているため、少量から投与を開始する等、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。また、加齢に伴う生理学的変化が薬物の代謝・排泄等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を有する場合も多く、この要因が薬物体内動態に大きく影響するので<sup>48)</sup>、慎重に投与すること。
- ・国内の高齢者薬物動態試験において、男性高齢者（70～76 歳）6 例に 1000  $\mu$ g/kg の用量を 30 秒間かけて単回静脈内投与し、薬物動態パラメータを健康成人男子と比較した。高齢者の血中エスモロール濃度は投与後 1 分時に最高値を示し、約 10 分の半減期で急速に血液から消失した。主代謝物は投与後約 50 分に C<sub>max</sub> を示し、4.7 時間の半減期で消失した。よって、高齢者では健康成人に比較してエスモロールの半減期がやや延長し、クリアランスが低下する傾向が認められた。

1000  $\mu$ g/kg 単回静脈内投与時のエスモロール塩酸塩と主代謝物薬物動態パラメータ（健康成人と高齢者の比較）

	例数	最高血中濃度 ( $\mu$ g/mL)	最高血中濃度到達時間 (min)	半減期 (min)	血中濃度曲線下面積 ( $\mu$ g $\cdot$ min/mL)	クリアランス (mL/min/kg)	分布容積 (mL/kg)
エスモロール							
健康成人	4	1.83 $\pm$ 0.87	1.50 $\pm$ 0.58	3.58 $\pm$ 1.03	3.8 $\pm$ 0.8	243.4 $\pm$ 61.1	1320.3 $\pm$ 696.3
高齢者	6	5.11 $\pm$ 2.50	1.00 $\pm$ 0	10.8 $\pm$ 10.7	7.6 $\pm$ 2.6	135.1 $\pm$ 69.6	2010.5 $\pm$ 2009.4
主代謝物							
健康成人	6	0.81 $\pm$ 0.39	100 $\pm$ 72.7	209.3 $\pm$ 35.2	320.4 $\pm$ 148.3	3.2 $\pm$ 1.7	940.1 $\pm$ 387.6
高齢者	6	0.96 $\pm$ 0.06	50.0 $\pm$ 15.5	279.2 $\pm$ 37.6	450.7 $\pm$ 96.5	1.9 $\pm$ 0.4	765.6 $\pm$ 58.8

(平均 $\pm$ 標準偏差)

高齢者の副作用発現例数一覧表（国内及び海外）

		高齢者 [65 歳以上]	非高齢者 [65 歳未満]
国内試験	安全性評価対象例数	27	216
	副作用発現例数	8	38
	副作用発現率	29.6%	17.6%
	副作用発現件数	8	40
海外試験	安全性評価対象例数	76	222
	副作用発現例数	18	28
	副作用発現率	23.7%	12.6%
	副作用発現件数	19	29

また、国内及び海外の臨床試験において、副作用発現率を高齢者及び非高齢者で比較すると高齢者でやや高い傾向を示した。国内、海外を問わず副作用症状のほとんどが低血圧であることを考慮すれば、低血圧の発現は特に高齢者で注意する必要があると考えられる。

- ・国内持続用量検討試験において高齢者で徐拍率がやや高い傾向がみられたが、有害事象として徐脈を発現した症例は、非高齢者で 3 例、高齢者で 3 例であり、一概に高齢者で過度に徐拍されやすいという結果を示唆するものではないと考えられた。しかし、一般

に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懸念があることから、より慎重に投与することが望ましいと考えられることから、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。」旨、追記した。〔2008年3月付「急速静脈内投与後の持続投与による使用」の用法及び用量追加に伴う使用上の注意改訂〕

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

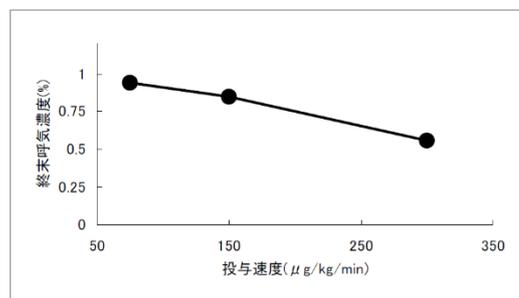
10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
麻酔剤 セボフルラン プロポフォール フェンタニル等	過剰の交感神経抑制を来すおそれがあるので、注意すること。	相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の筋弛緩作用時間を延長することがあるので、注意すること。	本剤はスキサメトニウムの筋弛緩作用時間を延長したとの報告がある。
交感神経系抑制剤	交感神経系の過剰の抑制（徐脈、心不全等）を来すことがあるので、減量するなど注意すること。	相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル 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 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 アナモレリン塩酸塩	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	$\beta$ 遮断剤により末梢血管の $\beta$ 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 $\alpha$ 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。
コリンエステラーゼ阻害剤 ネオスチグミン ジスチグミン臭化物 エドロホニウム塩化物等	本剤の代謝を阻害し、作用が増強及び作用時間が延長するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤はエステラーゼで代謝されるため、これらの薬剤との併用により本剤の作用が増強及び作用時間が延長するおそれがある。
クロニジン塩酸塩 グアナベンズ酢酸塩	クロニジン塩酸塩又はグアナベンズ酢酸塩投与中止後のリバウンド現象（血圧上昇）を増強する可能性がある。手術前数日以内にこれらの薬剤を投与中止した場合には、本剤の投与を慎重に行うこと。	クロニジン塩酸塩を中止すると、血中カテコールアミンが上昇し、血圧上昇を来す。 $\beta$ 遮断剤を投与すると、カテコールアミンによる $\alpha$ 刺激作用が優位になり、血管収縮がさらに増強されるおそれがある。 グアナベンズ酢酸塩も作用機序から同様な反応が予想される。
パシレオチドパモ酸塩	併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められるおそれがあるので、注意すること。	いずれも徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。
フィンゴリモド塩酸塩	フィンゴリモド塩酸塩の投与開始時に併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがあるので、注意すること。	いずれも徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。
セリチニブ	徐脈を起こすおそれがあるので、可能な限り併用しないこと。	いずれも徐脈を起こすおそれがある。

(解説)

・麻酔剤 49-51)

泌尿器系の悪性疾患 (ASA I ~ II) を持つ男性患者 19 名 (18 歳 ~ 38 歳 : 平均 27 歳) に GOI 麻酔 (亜酸化窒素 : 60%) を行い、本剤を 75、150、300  $\mu$ g/kg/分 で投与し、平均動脈圧 (60mmHg) 維持に必要な麻酔剤濃度 (終末呼気濃度) は、右図のように減少する結果が得られ、心拍数、心筋収縮性の低下など交感神経抑制によると考えられる作用も出現した。よって、本剤と麻酔剤との併用により過剰の交感神経抑制をきたすおそれがあるため、併用に注意すること。

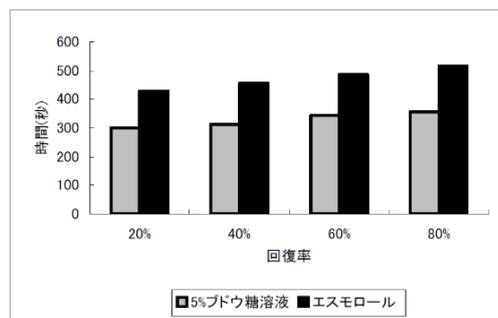


イヌで他の $\beta$ 遮断剤 (プロプラノロール) とエンフルランの併用により、心血管抑制及び血圧低下が起きたという報告がある。

また、整形外科及び一般外科手術患者 30 名 (18 歳 ~ 60 歳) で、プロポフォールとの併用により心拍数が有意に減少した ( $-12 \pm 8\%$ ) という報告や、本剤とフェンタニルまたはスフェンタニルとの併用により心拍数及び収縮期血圧が低下した報告がある。

- 筋弛緩剤<sup>52)</sup>

8名の被験者（男性1名、女性7名、平均年齢37歳）に、麻酔導入5分前から12分後まで（気管挿管時）投与し、その5分後チオペンタール（4.0mg/kg）の投与を、さらに1分後スキサメトニウム（1.0mg/kg）の投与を行い、GO麻酔（亜酸化窒素：酸素＝3：2）で32分間麻酔維持したところ、スキサメトニウムの筋弛緩作用からの回復時間が対照（本剤の代わりに5%ブドウ糖溶液を投与）と比較して約3分延長した。よって、本剤と筋弛緩剤との併用により筋弛緩剤の作用時間が延長することがあるので、併用に注意すること。



- 交感神経系抑制剤<sup>53,54)</sup>

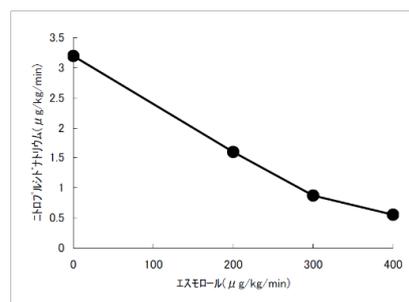
レセルピン等の交感神経系を抑制する薬剤はカテコールアミンの合成、貯蔵、遊離を阻害し、これにβ遮断剤のカテコールアミン受容体遮断作用が相加的に作用し、交感神経系の過剰な抑制をきたす可能性がある。また、本剤とクロニジンの併用により、20回/分以下の徐脈が起きたとの報告がある。

- カルシウム拮抗剤<sup>55-58)</sup>

カルシウム拮抗剤とβ遮断剤は共に心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等を有するため、両者の併用により作用が増強する可能性がある。β遮断剤投与中の患者にベラパミルやジルチアゼムを投与すると洞結節、房室結節の機能障害の増悪、うっ血性心不全に陥る可能性があるため、カルシウム拮抗剤との併用には、特に注意が必要である。19名の被験者（男性15名、女性4名、平均年齢57.6歳）に、ジルチアゼムとβ遮断剤（プロプラノロール）との併用により洞結節、房室結節の機能障害を引き起こした報告やジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗剤（ニフェジピン）とβ遮断剤（プロプラノロール）との併用で心不全や低血圧がみられた報告がある。

- 降圧作用を有する他の薬剤<sup>59)</sup>

泌尿器系の悪性腫瘍（ASA I～II）を持つ患者10名（25歳～75歳：平均47歳）に本剤とニトロプルシドナトリウムの併用にて平均動脈圧（60mmHg）維持を目的とした場合、本剤の投与量の増加に伴い、必要となるニトロプルシドナトリウムの投与量が減少することが報告されている。このことから、降圧作用を有する薬剤との併用は、降圧作用を増強する可能性がある。



- モルヒネ<sup>27)</sup>

本剤単独投与時とモルヒネ併用時における本剤の血中濃度を比較すると、健常男子10症例中9症例で併用時の方が本剤の血中濃度が上昇した報告がある。よって、本剤の作用を増強させるおそれがある。また、海外の試験において、本剤（300μg/kg/min）と、モルヒネ（3mg）を併用した時、未変化体の定常状態での全血中濃度が上昇した結果が得られた（1.61μg/mLから2.35μg/mL）。

- 血糖降下剤<sup>60-62)</sup>

インスリン等の血糖降下剤により血糖値が低下すると、副腎からカテコールアミンが分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促進し、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、血糖降下作用が増強するおそれがある。また、低血糖の際は頻脈が典型的にみられるが、心臓のβ<sub>1</sub>受容体が遮断されているとこの心拍数の上昇が遮断されてしまうおそれがあるため、本剤のような心臓選択性の高い薬剤と血糖降下剤を併用する場合は血糖値に注意が必要である。

β遮断剤（プロプラノロール）とインスリンの併用により過度の低血糖が発現したことが報告されている。また、ラットでトルブタミド又はグリベンクラミドと他のβ遮断剤（プロプラノロール）との相互作用により血糖降下作用が強くなったという報告がある。

- クラスI抗不整脈剤<sup>63-65)</sup>

クラスI抗不整脈剤は、陰性変力作用及び陰性変時作用を有し、β遮断剤はカテコールアミンの作用を抑えることにより心機能抑制作用を有する。よって、両剤の併用により過度の心機能抑制作用が現れる可能性がある。

6名の健康男性（平均年齢：28.7歳）に、クラスI抗不整脈剤（キニジン）とβ遮断剤

(プロプラノロール) の併用により、プロプラノロールの血中濃度が上昇し心拍数減少率が上昇した報告や、16名の健康男性(平均年齢:23.6歳)で、既に報告されているキニジンの作用増強だけでなく、プロプラノロールの血中濃度上昇のために、キニジンによるプロプラノロールの作用も増強した報告がある。また、他のβ遮断剤とジソピラミドの併用により、20回/分の高度の徐脈がみられ死亡した症例が報告されている。

- ジギタリス製剤<sup>27,66)</sup>  
β遮断剤は房室結節伝導時間を延長させ、ジギタリス製剤は房室伝導を延長させることから、両剤の併用により房室伝導抑制が増強し、高度の徐脈等が発現する可能性がある。また、11名の健康男性(平均年齢:27.7歳)で、本剤とジゴキシンの併用によりジゴキシンの血中濃度が上昇したことも報告されている。
- 交感神経作動薬<sup>67,68)</sup>  
アドレナリンは、α受容体刺激作用(血管収縮作用)とβ受容体刺激作用(血管拡張作用と心刺激作用)を併せ持つことから、非選択性β遮断剤によりアドレナリンのβ効果が遮断されるとα効果が優位になり、血圧が上昇する可能性がある。また、副交感神経緊張の反射的増加の結果、徐脈が発現する可能性がある。  
本剤のような選択性β<sub>1</sub>遮断剤では、α受容体、β<sub>2</sub>受容体への影響が少ないと考えられ、アドレナリン等の交感神経作動薬との相互作用のリスクは低くなるが、慎重な観察は必要である。また、6名の健康男性(年齢:39歳~48歳)で、非選択性β遮断剤(プロプラノロール)とアドレナリンの併用により、血圧上昇、徐脈が発現した報告がある。
- アナモレリン塩酸塩、クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩、パシレオチドパモ酸塩、フィンゴリモド塩酸塩及びセリチニブ  
アナモレリン塩酸塩、クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩、パシレオチドパモ酸塩、フィンゴリモド塩酸塩及びセリチニブの添付文書との整合性を図り、これらの薬剤を追記した。[2023年7月20日付 使用上の注意改訂]
- コリンエステラーゼ阻害剤  
本剤の有効成分であるエスモロール塩酸塩は、血球中のエステラーゼで速やかに代謝される。そのため、コリンエステラーゼ阻害剤(ネオスチグミン、ジスチグミン臭化物、エドロホニウム塩化物等)により本剤の代謝が阻害される。従って、本剤の作用が増強及び作用時間が延長するおそれがあるため、これら薬剤を追記した。[2023年7月20日付 使用上の注意改訂]

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 心不全、末梢性虚血(いずれも頻度不明)

[8.5、13.2.3 参照]

###### 11.1.2 心停止、高度徐脈、房室ブロック(いずれも頻度不明)

###### 11.1.3 気管支痙攣、呼吸困難、喘鳴(いずれも頻度不明)

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。[9.1.3 参照]

###### 11.1.4 痙攣発作、血栓性静脈炎、肺水腫(いずれも頻度不明)

###### 11.1.5 低血圧(23.7%)

[9.1.9 参照]

(解説)

- 11.1 米国の添付文書に記載された本剤の副作用のうち、平成4年6月29日付薬安第80号通知に定められた重篤度分類基準のグレード3\*に該当する副作用を重大な副作用として記載した。

\*重篤な副作用と考えられるもの。すなわち、患者の体質や発現時の状態等によっては、死亡又は日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの。

- 11.1.1 (「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由(8.5)」 「VIII. 10. 過量投与(13.2.3)」の項参照)
- 11.1.2 承認後に実施した使用成績調査ならびに自発報告(文献・学会報告を含む)において、「心停止」及び重篤な「徐脈」の報告が認められたため、「副作用」の「重大な副作用」の項に、「心停止」及び「高度徐脈」を追記した。本剤の投与中あるいは投与後にこ

れら症状の発生が疑われる異常な症状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。〔2011年8月付 使用上の注意改訂〕

11.1.3 (「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 (9.1.3)」の項参照)

11.1.5 持続静脈内投与に関する臨床試験の結果、「低血圧」の発現頻度が著しく高く、使用に際して十分にご留意いただきたい副作用と考え、「その他の副作用」の項から「重大な副作用」の項に変更した。〔2008年3月付「急速静脈内投与後の持続投与による使用」の用法及び用量追加に伴う使用上の注意改訂〕

(「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 (9.1.9)」の項参照)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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

◆副作用頻度一覧表

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、胸郭及び縦隔障害				
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/Version13.1 で集計

9. 臨床検査結果に及ぼす影響  
設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 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。

13.2.1 過度の徐脈

アトロピン（1～2mg）を静注し、更に必要に応じて $\beta_1$ 作動薬であるドブタミン（毎分 2.5～10  $\mu$ g/kg を静注）を投与する。他の $\beta$ 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。

13.2.2 気管支痙攣

高用量の $\beta_2$ 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 $\beta$ 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）。

13.2.3 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。[8.5、11.1.1 参照]

13.2.4 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。

(解説)

13.1 症状<sup>69,70)</sup>

$\beta$ 遮断剤の過量投与に伴う症状は、悪心、嘔吐、下痢に引き続き徐脈、低血圧、抑うつ状態が出現することがある。また、他の $\beta$ 遮断剤に比べ本剤の親油性は低いが、他の親油性の高い $\beta$ 遮断剤では、生体膜を通過しやすく組織への移行が容易であるため、中枢神経系への影響が強く、無気力状態、錯乱から睡眠そして痙攣まで幅広い変化が認められる。気管支痙攣や肺水腫は、喘息や慢性閉塞性肺疾患、あるいは心不全を有する患者で認められることが多くなる。代謝上の変化は、 $\beta$ 受容体遮断の直接の結果として高カリウム血症、低血糖を、また、ショック、痙攣、呼吸抑制の結果として代謝性アシドーシスを呈する可能性がある。

13.2 処置<sup>69,71)</sup>

本剤の半減期は約 3 分であるため、第一の処置として、本剤の投与を中止すること。次に、それぞれの症状に対して下記のような処置を行うこと。

※注意：記載されている薬剤の使用にあたっては各電子添文等をご参照ください。

13.2.1 過度の徐脈：副交感神経遮断剤であるアトロピン（1～2mg）の静脈内投与を試み、副交感神経遮断効果が明らかでない場合、 $\beta_1$ 作動薬であるドブタミン（毎分 2.5～10  $\mu$ g/kg を静注）を投与する。しかし、重度である場合には $\beta$ 受容体を介してアデニル酸シクラーゼを活性化する経路は強く抑制されているため、上記の処置が無効であることもある。このような場合には、 $\beta$ 受容体と同様、G 蛋白との連結活性を有しているグルカゴン受容体を介すグルカゴン（10mg を静注）が他の $\beta$ 遮断剤では有効であったとの報告がある。

13.2.2 気管支痙攣：気管支拡張の目的で、高用量の $\beta_2$ 作動剤（静注及び吸入-患者の反応に応じて投与量を増減）を投与する。効果が認められない場合は、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。また、他の $\beta$ 遮断剤の過量投与において、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。

臨床現場の実態を踏まえ、「(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)」を追記し、より適切な記載に改めた。[2008年3月付「急速静脈内投与後の持続投与による使用」の用法及び用量追加に伴う使用上の注意改訂]

13.2.3 心不全：臨床現場の実態を踏まえ、「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。」(改訂箇所：\_\_部)とより適切な記載に改めた。〔2008年3月付「急速静脈内投与後の持続投与による使用」の用法及び用量追加に伴う使用上の注意改訂〕(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由(8.5)」「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状(11.1.1)」の項参照)

13.2.4 低血圧：臨床現場の実態を踏まえ、「(アドレナリン、塩酸ドパミン(ドパミン塩酸塩)等のカテコールアミン)」を追記し、より適切な記載に改めた。〔2008年3月付「急速静脈内投与後の持続投与による使用」の用法及び用量追加に伴う使用上の注意改訂〕

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 点滴静注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。

14.1.2 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。

(解説)

14.1.1 国内臨床試験では、皮膚の湿潤や血管外漏出による皮膚の落屑や壊死は報告されていないが、海外において投与部位反応、皮膚壊死等が発生し、米国の添付文書に静脈内投与に関する注意喚起がなされていることから、本剤を投与する場合は薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

14.1.2 持続投与の用法追加に伴い、持続投与時の注意事項を追記した。〔2008年3月付「急速静脈内投与後の持続投与による使用」の用法及び用量追加に伴う使用上の注意改訂〕

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1  $\beta$ 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。

15.1.2 他の $\beta$ 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。

(解説)

15.1.1 肥満細胞の $\beta$ 受容体刺激が細胞内のアデニル酸シクラーゼを活性化してサイクリックAMPを増加させる。これにより肥満細胞のケミカルメディエータ(ヒスタミン等)の放出が抑えられるとアナフィラキシー反応の重症化が抑えられる。 $\beta$ 遮断剤はこの受容体を遮断するため、ケミカルメディエータの放出が生じアナフィラキシー反応が起こりやすくなり、 $\beta$ 遮断剤投与中に発生する他剤によるアナフィラキシー反応を増悪する可能性がある。

15.1.2 他の $\beta$ 遮断剤(ピンドロール)を高血圧患者に投与中、狭心痛や筋肉痛がみられないうちにもかかわらず、血清クレアチンホスホキナーゼ(CK(CPK))が異常な高値を示したという報告がある。本剤投与中にCK(CPK)の上昇がみられた場合は、注意深い観察が必要である。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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」の項参照

## (2) 安全性薬理試験

エスモロール塩酸塩の一般薬理作用<sup>72)</sup>

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	$3 \times 10^{-6} \sim 3 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ ( $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4} \text{ g/mL}$ ) <i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ ( $1 \times 10^{-5} \text{ g/mL}$ ) 以上で摘出回腸のアセチルコリン収縮を、 $3 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ ( $1 \times 10^{-4} \text{ g/mL}$ ) の濃度でヒスタミン収縮を抑制した。
	ラット	$3 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ ( $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-3} \text{ g/mL}$ ) <i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ ( $1 \times 10^{-3} \text{ g/mL}$ ) で摘出輸精管のノルアドレナリン収縮を抑制した。
		$3 \times 10^{-6} \sim 3 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ ( $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4} \text{ g/mL}$ ) <i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ ( $1 \times 10^{-4} \text{ g/mL}$ ) 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。
		$3 \times 10^{-6} \sim 3 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ ( $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-3} \text{ g/mL}$ ) <i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ ( $1 \times 10^{-4} \text{ g/mL}$ ) 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。 <b>3mg/kg</b> 以上で投与直後に一過性の血圧低下が認められた。 <b>1~10mg/kg</b> 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 <b>3mg/kg</b> 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 <b>3mg/kg</b> 以上で、上腸間膜動脈血流量については <b>10mg/kg</b> 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。

## (3) 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)<sup>73)</sup>

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	静脈内、単回投与			
	♂	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) <sup>74)</sup>

投与方法		無毒性量	
		ラット (SD系)	イヌ (ビーグル)
静脈内、4週間反復投与	♂	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) 遺伝毒性試験

遺伝毒性 (*in vitro*) <sup>75)</sup>

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  $\mu$ 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。

## (4) がん原性試験

該当資料なし

## (5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ) <sup>76)</sup>

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。

## (6) 局所刺激性試験

局所刺激性 (ウサギ) <sup>77)</sup>

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。

### (7) その他の特殊毒性

抗原性試験（モルモット）<sup>78)</sup>

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。

## 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<sup>注)</sup>

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

有効期間：2年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同効薬：プロプラノロール塩酸塩、ランジオロール塩酸塩

### 7. 国際誕生年月日

1986年12月31日：米国

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

ブレビブロック注 100mg

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ブレビブロック注 100mg	2002年10月8日	21400AMZ00630	2002年12月6日	2002年12月10日

### 9. 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

用法及び用量の追加 2008年3月19日

追加された用法及び用量（持続静脈内投与の追加）

引き続き持続投与を行う場合は、0.9 mL/kg/時（150 μg/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。

### 10. 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。

### 11. 再審査期間

①急速静脈内投与：8年(2002年10月8日～2010年10月7日)

②持続静脈内投与：①の残余期間(2008年3月19日～2010年10月7日)

## 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ブレビブロック注 100mg	2123405A1023	2123405A1023	115111401	640462042

## 14. 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 他：薬理と治療 2003 ; 31 (1) : 21-30 [B2030030]
- 2) Quon C.Y, et al. : Drug Metab Dispos 1985 ; 13 (4) : 420-4 [B850020]
- 3) 立野 政雄 他：麻酔と蘇生 2002 ; 38 (3) : 79-86 [B2020043]
- 4) 池田 和之 他：麻酔と蘇生 2002 ; 38 (3) : 65-77
- 5) Naeyaert J.M. et al. : Br J Dermatol 1987 ; 117 (3) : 371-376
- 6) 褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018 (2018年8月30日発行)  
<https://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0365/G0001079>
- 7) 医薬品・医療機器等安全性情報 No.400「医薬品（体外診断用医薬品を除く）使用上の注意における「褐色細胞腫」の用語について」  
[https://www.mhlw.go.jp/content/PMDSI\\_No.400.pdf](https://www.mhlw.go.jp/content/PMDSI_No.400.pdf)
- 8) 申請資料概要（ブレビブロック注 100mg 2002年10月8日承認 ト. I .1. 第I相試験）
- 9) 申請資料概要（ブレビブロック注 100mg 2002年10月8日承認 ト. I .2. 前期第II相試験）
- 10) 稲田 豊 他：麻酔と蘇生 2002 ; 38 (3) : 87-99 [B2020042]
- 11) 申請資料概要（ブレビブロック注 100mg 2002年10月8日承認 ト. I .3. 後期第II相試験）
- 12) 稲田 豊 他：麻酔と蘇生 2002 ; 38 (3) : 101-115 [B2020049]
- 13) 申請資料概要（ブレビブロック注 100mg 2002年10月8日承認 ト. I .4-1. 第III相二重盲検比較試験）
- 14) 稲田 豊 他：麻酔と蘇生 2002 ; 38 (3) : 117-129 [B2020045]
- 15) 社内資料（MR5H3（塩酸エスモロール注）の手術時における上室性頻脈性不整脈を対象とした持続用量検討試験）
- 16) 申請資料概要（ブレビブロック注 100mg 2002年10月8日承認 ト. I .4-2-1. 第III相一般臨床試験①）
- 17) 稲田 豊 他：麻酔と蘇生 2002 ; 38 (3) : 131-144 [B2020044]
- 18) 申請資料概要（ブレビブロック注 100mg 2002年10月8日承認 ト. I .4-2-2. 第III相一般臨床試験②）
- 19) 畔 政和 他：麻酔と蘇生 2002 ; 38 (3) : 145-155 [B2020046]
- 20) 申請資料概要（ブレビブロック注 100mg 2002年10月8日承認 ト. II .1. (2) 外国試験成績）
- 21) 橋本 敬太郎 他 監訳：グッドマン・ギルマン薬理書・第13版 -薬物治療の基礎と臨床-〔上巻〕. 廣川書店, 2022 : 182-184
- 22) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版. 公益社団法人 日本麻酔科学会, 2009 : 206-207
- 23) 申請資料概要（ブレビブロック注 100mg 2002年10月8日承認 ホ.1. (5) 1) イソプロテレノール誘発頻脈モデル）
- 24) 吉村 昌和 他：薬理と治療 2003 ; 31 (1) : 31-39 [B2030031]
- 25) 申請資料概要（ブレビブロック注 100mg 2002年10月8日承認 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠）
- 26) 社内資料（MR5H3 第I相臨床試験）
- 27) Lowenthal D.T. et al. : Am J Cardiol 1985 ; 56 : 14F-18F [B0850003]
- 28) 申請資料概要（ブレビブロック注 100mg 2002年10月8日承認 ヘ.2.(5) 薬物相互作用）

- 29) 宮本 好明 他：薬物動態 2001 ; 16 (5) : 415-426 [B2010027]
- 30) Flaherty J.F. et al. : Clin Pharmacol Ther 1989 ; 45 (3) : 321-327 [B0890035]
- 31) Buchi K.N. et al. : J Clin Pharmacol 1987 ; 27 (11) : 880-884 [B0870019]
- 32) Dukas M.N.G., et. al. : Meyler s Side Effects of Drugs 14th Edition. Elsevier, 2000 : 575
- 33) Howard P.J., et. al. : Scot Med J 1988 ; 33 (5) : 344-345
- 34) Mitchell J.H., et. al. : Kidney International 1972 : 1 (5) : 375-389
- 35) Strauss H.C., et. al. : Circulation 1976 ; 54 (3) : 452-459
- 36) Wisenbaugh T., et. al. : Am Heart J 1993 ; 125 (3) : 786-790
- 37) Dukas M.N.G., et. al. : Meyler s Side Effects of Drugs 14th Edition. Elsevier, 2000 : 579
- 38) 荻原 俊男 他 編：β遮断剤のすべて 第1版. 先端医学社, 2000 : 289-292
- 39) 吉矢 生人 他：麻酔科入門改訂 第7版. 永井書店, 1999 : 117
- 40) 荻原 俊男 他 編：β遮断剤のすべて 第1版. 先端医学社, 2000 : 284-288
- 41) 松村 高幸 他：臨床医薬 1987 ; 3 (9) : 1151-1162
- 42) 高田 和幸 他：治療学 1983 ; 10 (4) : 613-617
- 43) 賀来 俊：日本臨床 1987 ; 45 (増刊号) : 196-200
- 44) Holm G. et al. : Br Med J 1981 ; 282 : 1360
- 45) Ingram D.M., et. al. : Med J Aust 1982 ; 1 (12) : 509-511
- 46) グッドマン・ギルマン薬理書・第9版 廣川書店, 1999 : 309
- 47) Larson C.P. et al. : J Clin Anesth 1990 ; 2 (6) : 427-429
- 48) 石崎 高志：臨床科学 1995 ; 31 (4) : 453-461
- 49) Shah N. et al. : Vasc Surg 1993 ; 27(9) : 681-687
- 50) Orme R. et al. : Anesth Analg 2002 ; 94 (1) : 112-116 [B2020001]
- 51) Miller D.R. et al. : Can J Anaesth 1991 ; 38 (7) : 849-858 [B0910011]
- 52) Murthy V.S. et al. : J Clin Pharmacol 1986 ; 26 (5) : 351-357 [B0860013]
- 53) 福島 和昭：臨床麻酔 1981 ; 5 (9) : 1115
- 54) Pierks D. et al. : Anaesthesia 1992 ; 47 (6) : 533-534
- 55) Kaplan S.B. et al. : Prog Anesth 1997 ; 11 (3) : 47-65
- 56) Oesterle S.N. et al. : Am Heart J 1986 ; 111 (3) : 489-497
- 57) Anastassiades C.J. : Br Med J 1980 ; 281 : 1251-1252
- 58) Joshi P.I. et al. : Br Heart J 1981 ; 45(4) : 457-459
- 59) Edmondson R. et al. : Anesth. Analg. 1989 ; 69(2) : 202-206
- 60) グッドマン・ギルマン薬理書・第9版 廣川書店, 1999 : 311
- 61) Sotaniemi E.A. et al. : Diabetes Care 1984 ; 7 (3) : 305-306
- 62) Sankari A.A. et al. : Egypt J Pharm Sci 1980 ; 21 (1-2) : 141-148
- 63) Zhou H. et al. : Clin Pharmacol Ther 1990 ; 47 (6) : 686-693
- 64) Yasuhara M. et al. : J Pharmacobio-Dyn 1990 ; 13 (11) : 681-687
- 65) Cumming A.D. et al. : Br Med J 1979 ; 2 (6200) : 1264
- 66) Lowenthal D.T. et al. : J Clin Pharmacol 1987 ; 27 (8) : 561-566 [B0870017]
- 67) Fisher D.A. : JAMA 1995 ; 274 (23) : 1830-1832
- 68) Mackie K. et al. : J Clin Monit 1991 ; 7 (3) : 213-216
- 69) 濱田 希臣 他：医薬ジャーナル 1996 ; 32 (5) : 52-57
- 70) 社内資料 (ブレビブロック注における過量投与の有害事象)
- 71) Welnstein R.S. : Ann Emerg Med 1984 ; 13 (12) : 1123-1131
- 72) 申請資料概要 (ブレビブロック注 100mg 2002年10月8日承認) ホ.2. 一般薬理試験)
- 73) 申請資料概要 (ブレビブロック注 100mg 2002年10月8日承認) ニ.1. 単回投与毒性)
- 74) 申請資料概要 (ブレビブロック注 100mg 2002年10月8日承認) ニ.2. 反復毒性試験)
- 75) 申請資料概要 (ブレビブロック注 100mg 2002年10月8日承認) ニ.7. 遺伝毒性)
- 76) 申請資料概要 (ブレビブロック注 100mg 2002年10月8日承認) ニ.4. 生殖発生毒性)
- 77) 申請資料概要 (ブレビブロック注 100mg 2002年10月8日承認) 9. 局所刺激性)
- 78) 申請資料概要 (ブレビブロック注 100mg 2002年10月8日承認) 10. (2) 抗原性試験)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

エスマロール塩酸塩は 1986 年に米国 FDA で承認され、欧米等の諸外国で発売されている。

外国における主な発売状況 (2023 年 9 月時点)

国名	製品名	会社名
米国	BREVIBLOC	Baxter Healthcare Corporation
英国	BREVIBLOC	Baxter Healthcare Limited.
フランス	BREVIBLOC	BAXTER SAS
カナダ	BREVIBLOC	BAXTER CORPORATION
オーストラリア	BREVIBLOC	Phebra Pty Ltd

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 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

#### 6. 用法及び用量

通常、成人には 1 回 0.1mL/kg (塩酸エスマロールとして 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 µg/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 (FDA、オーストラリア分類)

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA (米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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)。

##### 9.6 授乳婦

○治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が認められている。

FDA (米国添付文書の記載)

(BREVIBLOC<sup>®</sup> esmolol hydrochloride injection : Baxter Healthcare Corporation, 2023 年 6 月)

#### 8.1 Pregnancy

Esmolol hydrochloride has been shown to produce increased fetal resorptions with minimal maternal toxicity in rabbits when given in doses approximately 8 times the maximum human maintenance dose (300 mcg/kg/min). There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. BREVIBLOC injection should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Teratogenicity studies in rats at intravenous dosages of esmolol hydrochloride up to 3000 mcg/kg/min (10 times the maximum human maintenance dosage) for 30 minutes daily produced no evidence of maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity, while a dosage of 10,000 mcg/kg/min produced maternal toxicity and lethality. In rabbits, intravenous dosages up to 1000 mcg/kg/min for 30 minutes daily produced no evidence of maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity, while 2500 mcg/kg/min produced minimal maternal toxicity and increased fetal resorptions.

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)  
esmolol : Category 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. (2023年8月時点)

小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.7 小児**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

FDA (米国添付文書の記載)

(BREVIBLOC- esmolol hydrochloride injection : Baxter Healthcare Corporation, 2023年6月)

**8.4 Pediatric Use**

The safety and effectiveness of BREVIBLOC injection in pediatric patients have not been established.

**XIII. 備考**

**1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報**

**(1) 粉碎**

該当しない

**(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性**

該当しない

**2. その他の関連資料**

該当資料なし

