

塩酸エスモロール及び
ブレビブロック注 100mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、丸石製薬株式会社にあります。また、本資料を本薬剤の適性使用に利用する以外の営利目的に利用することはできません。

丸石製薬株式会社

目 次

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1．起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
2．特徴及び有用性	15
3．特許状況	16
4．外国における使用状況	16
5．外国における市販後の有害事象	19
6．一般的名称	21
7．同種同効品一覧表	21

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等

八．安定性

1．有効成分に関する理化学的知見	27
2．製剤学的事項	27

二．毒 性

総 括	116
1．単回投与毒性	125
2．反復投与毒性	128
3．一般毒性のまとめ	132
4．生殖発生毒性	133
5．その他胎児に及ぼす影響	143
6．生殖に及ぼす影響についてのまとめ	145
7．遺伝毒性	147
8．がん原性	153
9．局所刺激性	154
10．その他の毒性	156
11．光学異性体の毒性	157
12．代謝物の毒性	159
13．類縁物質の毒性	165
14．分解生成物の毒性	178
15．ESLの類縁物質及び分解生成物に関するまとめ	185

ホ．薬理作用

1．効力を裏づける試験	186
総 括	186
(1) β -受容体遮断作用	192
(2) 内因性交感神経刺激作用 (ISA : intrinsic sympathomimetic activity)	199
(3) 膜安定化作用 (局所麻酔作用、MSA : membrane stabilizing activity)	200

(4) 心行動態に対する作用	201
(5) 実験的不整脈モデルに対する作用	212
(6) 実験的心筋梗塞モデルに対する作用	216
(7) 糖・脂質代謝及びレニン活性に及ぼす影響	219
(8) 他薬との併用作用	224
(9) 代謝物(ASL-8123)の β -受容体遮断作用	229
(10) d-ESL及びl-ESLの β -受容体遮断作用	231
2. 一般薬理試験	235
総括	235
(1) ESLの一般薬理試験	237
(2) 代謝物(ASL-8123)の一般薬理試験	240
(3) d-ESL及びl-ESLの一般薬理試験	243

へ．吸収、分布、代謝、排泄

総括	245
1. 被験物質及びその定量法	249
2. 動物における成績	251
3. ヒトにおける成績	269

ト．臨床試験

臨床試験成績	277
総括	277
1. 第 相試験	284
2. 前期第 相試験	294
3. 後期第 相試験	312
4. 第 相試験	331
5. 外国での臨床試験成績	365
臨床試験成績のまとめ	411
1. 有効性のまとめ	411
2. 安全性のまとめ	416
3. 高齢者における検討	429

効能・効果、用法・用量、使用上の注意(案)及びその設定根拠

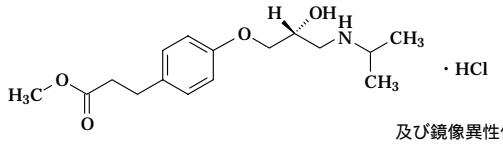
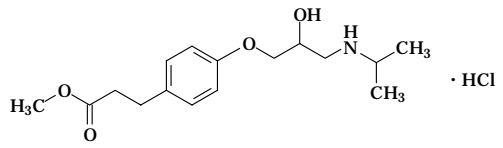
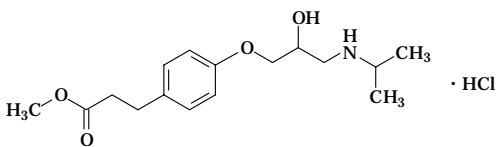
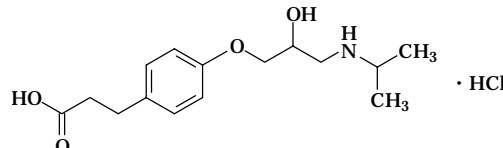
1. 効能・効果及びその設定根拠	432
(1) 効能・効果	432
(2) 設定根拠	432
(3) 海外の効能・効果との比較	433
2. 用法・用量及びその設定根拠	434
(1) 用法・用量	434
(2) 設定根拠	434

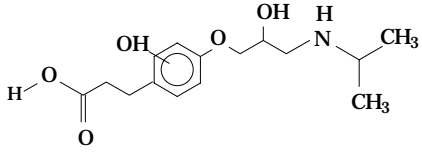
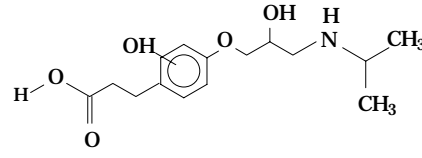
(3) 投与間隔について	434
(4) 海外の用法・用量との比較	439
3. 使用上の注意(案)及びその設定根拠	440

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	446
-------------------	-----

略号一覧表

略号 (略称)	化学名 (一般名)	構造式	由来
ESL	(±)-methyl 3-{4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)pro- poxy]phenyl} propanoate monohydrochloride JAN(和名)：塩酸エスモロール JAN(英名)：esmolol hydrochloride r-INN(英名)：esmolol		原薬
d-ESL	(+)-methyl 3-{4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)pro- poxy]phenyl} propanoate monohydrochloride		上記 ESL の d 体
l-ESL	(-)-methyl 3-{4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)pro- poxy]phenyl} propanoate monohydrochloride		上記 ESL の l 体
ASL-8123	3-{4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino) propoxy]phenyl}propanoic acid monohydrochloride		代謝物
類縁物質A			副生成物
類縁物質B			副生成物
類縁物質C			副生成物
類縁物質D			副生成物

略号 (略称)	化学名 (一般名)	構造式	由来
類縁物質E			分解生成物
M1	_____	 <p>上記ASL-8123 の水酸化体</p>	代謝物
M2	_____	 <p>ASL-8123の水酸化体 M1とは水酸化の位置が異なる。</p>	代謝物

略号 (略称)	内 容
AF-2	2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド
ALP	アルカリフォスファターゼ(Alkaline phosphatase)
AOI、OI	酸素 - イソフルラン麻酔
APA	活動電位振幅
AP ₅₀	50%再分極時の活動電位持続時間
AP ₁₀₀	100%再分極時の活動電位持続時間
ASA分類	アメリカ麻酔学会(American society of anesthesiologists)分類
ASA	能動的全身性アナフィラキシー
AUC	血中濃度曲線下面積
BG	バックグラウンド
BSP	スルホプロモフタレインナトリウム
BUN	血液尿素窒素
CABG	冠動脈バイパスグラフト
CL	クリアランス
C _{max}	最高血中濃度
CPK	クレアチニンホスホキナーゼ(Creatine phosphokinase)
Cr	クレアチニン
C _{ss}	持続静脈内投与時の定常状態の血中濃度
CYP	チトクロムP-450
Co	外挿により求めた初期濃度
C ₉₀	投与開始後 90 分における血中濃度
DMSO-d ₆	重水素化ジメチルスルフォキシド
dP/dt	心筋収縮力
EC ₅₀	50%有効濃度
EC ₈₀	80%有効濃度
EC ₉₅	95%有効濃度
ENNG	N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
FCA	フロイント完全アジュバント
GOI	笑気 - 酸素 - イソフルラン麻酔
GOS	笑気 - 酸素 - セボフルラン麻酔
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(Glutamic oxaloacetic transaminase)
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(Glutamic pyruvic transaminase)
-GTP	グルタミルトランスベプチターゼ(- glutamyltranspeptidase)
Hb	ヘモグロビン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット
IC ₅₀	50%阻害濃度
ISA	内因性交感神経刺激作用 (intrinsic sympathomimetic activity)
i.v.	静脈内投与
K _d	解離定数
K _e	消失速度定数
K _i	阻害定数
LC/MS	液体クロマトグラフ - 質量分析計
LD ₅₀	50%致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOQ	定量限界
LSC	液体シンチレーションカウンター
LV dP/dt	左心室圧の最大変化率
MAC	肺胞内麻酔濃度(minimal alveolar concentration)

略号 (略称)	内 容
MR5H3	本邦における本剤の治験コード番号
MSA	膜安定化作用(membrane stabilized action)
MUGA	心カテーテル
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NaN ₃	アジ化ナトリウム
N.D.	検出されず
NE	ノルエピネフリン
NLA	ニューロレプト無痛法(Neurolept analgesia)
N.S.	有意差なし
NYHA分類	ニューヨーク心臓協会(New York Heart Association)分類
OVA	卵白アルブミン
PCA	受身皮膚アナフィラキシー
pK _a	解離定数
Plt	血小板数
Post EC ₅₀	薬物投与後の50%有効濃度
Pre EC ₅₀	薬物投与前の50%有効濃度
PV-100	The ventilation producing a 100% increase in specific airway resistance
QTc	QT 時間の補正值(QT 時間/心拍数)
RBC	赤血球
RMP	静止膜電位
RPP	心拍数×血圧(Rate Pressure Product)
SNP	ニトロプルシドナトリウム
SVR	全身末梢抵抗
Tmax	最高血中濃度到達時間
T _{1/2} ()	分布相の半減期
T _{1/2} ()	消失相の半減期
TA98	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98
TA100	<i>Salmonella typhimurium</i> TA100
TA1535	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535
TA1537	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1537
TIVA	完全静脈麻酔 (Total intravenous anesthesia)
TMS	テトラメチルシラン
TOF	四連刺激
TTC	塩化トリフェニルテトラゾリウム
V _{max}	最大立ち上がり速度
Vd	分布容積
WB-4101	2-([2,6-ジメトキシフェノキシエチル]-1,4-ベンジオキサン)塩酸塩
WBC	白血球
WP2uvrA	<i>Escherichia coli</i> WP2uvrA
2-AA	2-アミノアントラセン
9-AA	9-アミノアクリジン